UNIVERSITÉ de TOULOUSE

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 75

LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

NOUVEAUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en novembre 1962

par

Jean AZEMA

Membres du Jury	MM. CALMETTES	Président
	DARNAUD	
	GERAUD	Assesseurs
	DENARD	
	BESSOU	Suppléant

Imprimerie PEZOUS
32, Place Jean-Jaurès
ALBI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0058

UNIVERSITÉ de TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 75

LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

NOUVEAUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en novembre 1962

par

Jean AZEMA

Membres du Jury :....

MM.	CALMETTES	Président
	DARNAUD	
	GERAUD	Assesseurs
	DENARD	
	BESSOU	Suppléant

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LAZORTHES
1er ASSESSEUR.. BLANC
2me ASSESSEUR.. N.
Doyens honoraires. GORSE, CALVET, LEFEBVRE BRUSTIER.

Professeurs honoraires. MM. RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER, SOU

SECTION MÉDECINE - Professeurs

Clinique médicale ..... MM.	MERIEL
	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	BAZEX
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires.	LUEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique de neurologie et de psychiatrie	GERAUD
Clinique obstétricale.....	GUILHEM
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT (H)
Clinique ophtalmologique...	CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.....	CALVET
Clinique rhumatologique ..	RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU

Accouchement et obstétricie sociale ..... MM.	PONTONNIER
Anatomie	LAZORTHES
Anatomie appliquée.....	POULHES
Anatomie pathologique.....	FABRE (J.)
Bactériologie, hygiène et médecine sociale.....	ANDRIEU
Chimie Biologique.....	VALDIGUIE
Electro-radiologie.....	MARQUES
Embryologie générale.....	BROUSSY (J.)
Histologie.....	BIMES
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....	DARNAUD
Médecine légale et du Travail.....	PLANQUES
Médecine Sociale.....	BONHOURE
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie Chirurgicale. ..	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale.....	SENDRAIL
Physico-Chimie	AUVERGNAT
Physiologie.....	LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie.....	BAISSET
Physique biologique et médicale....	BUGNARD
Propédeutique médicale....	N.
Thérapeutique.....	DARDENNE

Professeurs à titre personnel

Anatomie générale et comparée ..... MM.	COULOUMA
Pathologie médicale.....	LAPORTE (J)
Bactériologie ..... Mme	ENJALBERT

Professeurs sans chaire

Biochimie médicale.....	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale..... .	BRU

Maîtres de conférences agrégés

Anatomie.....	BASTIDE

Anatomie pathologique.....MM	BOUISSOU
Anestesiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRAADE
Histologie et embryologie...	PLANEL
Parasitologie	RUFFIÉ (J.)
Patologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	MONTASTRUC BESSOU
Physique médicale.....	COMMANAY

Agrégés

Pathologie médicale .....MM.	MONNIER
	RIBAUT
	DELAUDE
	CALAZEL
	RASCOL
Pathologie chirurgicale.....	ENJALBERT
	FICAT
	PASQUIÉ
	SOUQUET
	SARRAZIN
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie...	DENARD

Médecine légale et du Travail MM	GREZES-RUEFF
Obstétrique	ESPAGNO
Odontostomatologie.....	N.
Pédiatrie	BARDIER

Agrégés libres

Anatomie..... .. MM.	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
O. R. L.....	CLAUX
Pathologie chirurgicale.....	DIEULAFÉ

SECTION PHARMACIE - **Professeurs**

Botanique et Cryptogamie..	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique toxicologie et hygiène industrielle.	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique.....		BLANC
Matière médicale..... ...		VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie.....		CAUJOLLE
Pharmacie galénique.....		STANISLAS
Zoologie.....		ROUX

Professeur à titre personnel

Pharmacie..... M. COUTURIER

Professeurs sans chaire

Sciences naturelles.....Mme CAUJOLLE

Maîtres de conférences agrégés

Microbiologie	MM.	BREUILLARD
Sciences physiques.....		PITET
Toxicologie		BROUSSY (G.)

Personnel administratif

Secrétaire principal . .....M. ROCHE

Secrétaire ....M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Qui, par leurs efforts, ont permis
nos études.

A MA FEMME

Dont l'aide nous a été si précieuse.

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

A Monsieur le Professeur CALMETTES

Professeur de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le remercions et nous le prions de croire à notre respectueux dévouement.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARNAUD

Professeur d'Hydrologie
et de Climatologie Thérapeutiques
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR GÉRAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Médecin des Hôpitaux
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD

Professeur Agrégé d'Hydrologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Maître de Conférences Agrégé de Physiologie

Au Docteur Jean DUCOUDRAY

Ancien Chef de Clinique Neurologique
à la Faculté
Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Pour l'enseignement qu'il nous a dispensé pendant notre stage à l'Hôpital psychiatrique du Bon Sauveur à Albi.

A Monsieur René NELLI

Homme de Lettres

Pour son enseignement au Lycée de Carcassonne

Au Docteur Pierre AMALRIC

Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté
Membre correspondant National
de la Société d'Ophtalmologie de Paris

Qui nous a proposé ce travail et nous a constamment conseillé et aidé.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

Cette thèse, qui, primitivement, se proposait de rapporter des essais thérapeutiques de diathermie transclérale au cours de la rétinopathie diabétique, est devenue au cours des semaines un essai plus complet de mise au point du problème si grave de cette affection.

Nous avons constaté, en effet, qu'il n'existait pas d'ouvrage récent groupant les différentes recherches histopathologiques et comparant les théories qui s'affrontent.

Par ailleurs, d'un point de vue clinique, le triste privilège de l'étude d'un plus grand nombre de malades gravement atteints nous a semblé nécessiter une légère modification aux conceptions évolutives classiques.

Ensuite, ne voulant négliger aucun essai thérapeutique, avons nous été amené à examiner les hypothèses pathogéniques qui les inspiraient.

Enfin, nous rapportons les résultats déjà obtenus par la diathermie transclérale et les perspectives ouvertes par ces nouvelles tentatives thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

Histopathologie de la Rétinopathie diabétique

En 1856, cinq ans après la mise au point de l'ophtalmoscope par Helmholtz, JAEGER décrivait pour la première fois des modifications du fond d'œil chez un diabétique. Depuis, de très nombreux auteurs ont bien étudié ce sujet. Mais pendant longtemps les lésions rétiniennes observées chez les diabétiques — principalement hémorragies et exsudats — n'ont pas été attribuées au diabète. En 1858, DESMARRES, dans son « *Traité théorique et pratique des maladies des yeux* », les considérait comme secondaires à l'albuminurie et à l'atteinte rénale. En 1918, ONFRAY pensait que les lésions rétiniennes relevaient de l'artériosclérose, de l'hypertension artérielle et d'une néphrite urémigène compliquant la maladie. D'une étude de l'élimination rénale chez les diabétiques présentant des lésions rétiniennes, il concluait que neuf sur dix de ces malades environ avaient, outre l'hypertension artérielle, une insuffisance rénale.

En 1921, pour VOLHARD, l'hypertension suffisait à provoquer la rétinopathie par ischémie et spasme artériel et le diabète n'intervenait pas.

La distinction entre les lésions rétiniennes d'origine rénale et celles d'origine diabétique était restée longtemps difficile car les images ophtalmoscopiques sont parfois comparables et de nombreux diabétiques présentent de l'albuminurie et de l'hypertension artérielle. En 1936. KIMMESTIEL et WILSON, présentant huit cas de diabète avec rétinopathie et souvent cataracte, insistaient sur l'insuffisance rénale objectivée par les épreuves fonctionnelles et le culot urinaire. L'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie étaient fréquemment associées. Les lésions rénales, précisées depuis la description de ces auteurs, consistaient en une dégénérescence hyaline du conjonctif des glomérules et même des capillaires avec constitution de dépôts lipoïdiques. L'étude de ce syndrome de glomérulosclérose inter capillaire de KIMMESTIEL-WILSON permit à de nombreux auteurs de considérer à nouveau la rétinopathie diabétique comme une manifestation simultanée, et en partie comparable anatomiquement aux lésions capillaires rénales.

Mais les examens ophtalmoscopiques devenaient plus précis et plus précoces et les progrès de l'histopathologie permettaient de mieux connaître les lésions observées à l'ophtalmoscope.

Dans les premiers travaux, fréquemment cités, de BEAUVIEUX et PESME en 1923, il s'agissait d'un cas de diabète acromégalique avec hypertension, par conséquent de peu d'intérêt pour l'étude des lésions diabétiques. Ces auteurs pensaient d'ailleurs que, si elles existaient, de telles lésions étaient très rares.

Cependant, en 1879, Mac KENZIE avait déjà décrit et interprété des lésions comme étant des micro-anévrysmes vasculaires rétiniens. En 1888, NETTELSHIP avait également observé des micro-anévrismes et une dilatation des veines de la rétine.

Il faut attendre ensuite 1944 pour que l'existence des micro-anévrysmes soit confirmée par les travaux de BALLANTYNE et LŒWENSTEIN. Ils apparaissent à l'ophtalmoscope

comme de minuscules points rouges arrondis, très bien limités, correspondant sur les coupes histologiques à des dilatations vasculaires sphériques, sacculaires ou en fuseaux. Ces auteurs observent également la prédominance des lésions sur la partie veineuse du système vasculaire rétinien alors que, dans les rétinopathies hypertensives ou par artério-sclérose, ce sont principalement les artères qui sont altérées. Ils considèrent les micro-anévrysmes de la région maculaire comme la lésion initiale et caractéristique de la rétinopathie diabétique. Ils décrivent aussi la présence de lipides dans les parois des capillaires et des micro-anévrysmes.

En 1949, FRIEDENWALD applique à la rétine les techniques de coloration de Hotchkiss et Mac Manus. Sur des coupes minces de rétines normales, par coloration élective en rouge des mucopolysaccharides, il visualise une membrane basale qui entoure l'endothélium de tous les vaisseaux et qui est en continuité avec la membrane élastique interne des artères. Son développement serait en rapport avec l'âge du sujet et non avec l'âge des capillaires car elle serait bien visible dans les capillaires néo-formés de l'adulte. Il confirme que les nombreux points rouges observés à l'ophtalmoscope ne sont pas des pétéchies endothélialisées, comme certains auteurs l'avaient supposé, mais de petits anévrysmes capillaires bien identifiés sur des coupes en série et dont l'existence avait été démontrée par BALLANTYNE. Ces micro-anévrysmes sont très nombreux surtout dans la région centrale de la rétine. Ils existent aussi dans d'autres lésions vasculaires rétiniennes non diabétiques mais sont très peu nombreux alors que dans le diabète on les trouve par douzaines et même par centaines. FRIEDENWALD considère finalement les micro-anévrysmes comme des lésions très caractéristiques de la rétinopathie diabétique permettant une parfaite distinction entre celle-ci et les rétinopathies de l'artério-sclérose et de l'hypertension maligne. Il constate que les exsudats sont situés, habituellement, dans la couche plexiforme externe et les anévrysmes dans la couche nucléaire interne. Mais la fréquence des exsudats autour des micro-anévrysmes suggère

à certains auteurs que les exsudats pourraient provenir d'une transsudation de plasma à travers la paroi des anévrysmes.

De nombreux micro-anévrysmes ont une paroi épaisse formée de lamelles concentriques comme si des couches s'ajoutaient successivement pour aboutir à l'obstruction de la cavité anévrysmale. Ceux qui sont obstrués présentent les caractères histologiques de la substance hyaline. La sclérose glomérulaire inter capillaire que KIMMESTIEL et WILSON ont considérée comme caractéristique d'une néphropathie diabétique présente également des nodules de substance hyaline ayant une structure lamellaire. WAGENER a montré qu'elle est fréquemment associée aux lésions rétiniennes d'autant qu'elle survient au cours d'un diabète évoluant depuis plus longtemps. ALLEN, en 1941, a précisé l'histologie de ces lésions rénales. Il indique que les nodules hyalins caractéristiques sont souvent associés à des lésions décrites comme des dilatations capillaires et qui, d'après lui, pourraient être des anévrysmes.

Mise en évidence par FRIEDENWALD et DAY en 1948, la membrane basale a été étudiée récemment par YAMASHITA et BECKER (1961).

Ces auteurs ont examiné la membrane basale sur des coupes minces de rétines colorées par l'acide périodique de Schiff, les prélèvements étant faits chez des sujets non diabétiques et chez des diabétiques dont vingt-sept présentaient une rétinopathie. Dans ces cas, ils constatent un épaississement marqué et significatif de la membrane basale des procès ciliaires mesurée sur des agrandissements photographiques des préparations histologiques. Cet épaississement existe quand il y a diabète sans rétinopathie mais il est moins important. Sur ces préparations, les micro-anévrysmes ont des parois bien colorées qui paraissent en continuité avec la membrane basale des capillaires. Les capillaires veineux voisins sont souvent hyalinisés, rétrécis et irréguliers, avec des parois bien colorées et épaissies. Ces auteurs trouvent

des micro-anévrysmes non seulement du côté veineux mais aussi dans toutes les parties du réseau vasculaire, en particulier sur les artérioles pré-capillaires. Leurs coupes transversales de rétine montrent, dans la couche plexiforme externe, des exsudats profonds contenant de gros phagocytes. YAMASHITA et BECKER concluent qu'il existe, dans la rétinopathie diabétique, une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale, des procès ciliaires, des micro-anévrysmes, des capillaires et des petites veines voisines.

De 1949 à 1961, ASHTON poursuit toute une série de recherches en utilisant ces techniques de coloration. De plus, en pratiquant des injections d'encre de Chine ou de néoprène dans la veine ou l'artère centrale, il montre la fréquence, la précocité et l'importance des micro-anévrysmes rétiniens et il précise leurs caractéristiques. Ce sont des formations sphériques ou ovoïdes de 20 à 100 microns de diamètre, situées dans la couche nucléaire interne de la rétine, sur le côté veineux du réseau capillaire. Les recherches anatomiques de MICHAELSON et CAMPBELL sur les petits vaisseaux rétiniens ont montré l'existence de deux réseaux de capillaires : l'un superficiel, situé dans la couche des fibres ; l'autre profond, plus dense, qui serait plus influencé par la stase veineuse. Les micro-anévrysmes se situeraient d'abord sur les capillaires unissant les plexus profonds et superficiels. Plus tardivement, ils apparaissent sur la partie artérielle du réseau vasculaire. (On ne trouve de formations comparables que dans la conjonctive et le glomérule rénal, mais les relations exactes restent à établir entre ces lésions et celles de la rétine.) Cependant, les anévrysmes ne peuvent, pour AHSTON, être considérés comme spécifiques du diabète. Ils peuvent être observés dans d'autres conditions pathologiques, par exemple : la thrombose de la veine centrale ou l'hypertension maligne (1). Toutefois, ASHTON les considère comme la lésion

(1) Pour BECKER les micro-anévrysmes s'observent également dans l'anémie pernicieuse, la chorio rétinite et à l'extrême périphérie de rétines normales.

Pour LARSEN, dans la maladie de EALES, le glaucome, l'artériosclérose et l'hémochromatose.

la plus précoce et fondamentale de la rétinopathie diabétique. Une maladie vasculaire générale n'est pas nécessaire à leur formation. Si le micro-anévrysme ne peut être considéré comme spécifique du diabète, sa constatation dans un fond d'œil par ailleurs normal est cependant très évocatrice. Cette lésion isolée, sans œdème rétinien, voisinera plus tard avec des exsudats lipidiques.

Ashton observe également que des néo-formations vasculaires peuvent se développer à tout moment dans l'évolution et qu'on peut en distinguer deux types.

Un premier type, appelé rete mirabile, est une délicate prolifération qui s'étend dans le vitré à travers la limitante interne de la rétine, au-devant des aires rétiniennes où la circulation est insuffisante par suite de l'oblitération des capillaires et même souvent des petites artérioles.

Un autre type de néo-vascularisation est représenté par une grossière prolifération vitréenne organisée constituant la rétine proliférante.

En résumé, pour Ashton (1959), les phénomènes pathologiques de la rétinopathie diabétique se produisent dans l'ordre suivant : stase dans la circulation veineuse — micro-anévrysmes capillaires — hémorragies, exsudats — oblitération des artérioles — et enfin formation des néo-vaisseaux.

Après avoir examiné les diverses conceptions pathogéniques classiques, Ashton conclut qu'aucun des facteurs invoqués (lésions des parois vasculaires ou modification du taux sérique de certaines substances) ne permet d'expliquer entièrement les phénomènes pathologiques constatés dans la rétinopathie diabétique et surtout leur localisation à la rétine. Il attire l'attention sur l'importance que pourraient avoir les modifications du tissu rétinien lui-même.

Pour Ashton, dans ce tissu où les processus métaboliques sont intenses, le ralentissement de la glycolyse qui se produit

dans le diabète pourrait entraîner un trouble de la régulation osmotique et un gonflement des cellules.

Dans ces conditions, les micro-anévrysmes pourraient être provoqués par la traction des fibres interconnectives sur les parois vasculaires. Ces structures mésodermiques intervasculaires existeraient également dans le cerveau et dans le nerf optique. Une hernie des capillaires au point d'attache de ces fibres serait le premier stade de la formation des anévrysmes. Une confirmation, basée sur des études histopathologiques, a été récemment apportée par WOLTER.

D'autre part, l'œdème entraîne une augmentation de la pression intra-rétinienne d'où une compression et parfois une oblitération des capillaires. L'anoxie qui résulte de cette gêne circulatoire pourrait entraîner la production par la rétine d'un facteur vasoformatif qui conditionnerait le développement de la néovascularisation.

Si, pour la plupart des auteurs, le phénomène vasculaire constitue la base essentielle et primitive du processus pathologique, pour ASHTON ce serait un trouble métabolique particulièrement intense dans le tissu rétinien qui serait à l'origine des phénomènes vasculaires..

Récemment, au cours d'un entretien avec AMALRIC, à Londres, ASHTON reconnaissait parfaitement le caractère nettement hypothétique de ces théories. Ce phénomène de stase veineuse, toujours constaté, serait pour lui la conséquence du trouble métabolique.

THIEL, en 1958, présente des travaux histologiques sur des rétines de jeunes diabétiques après diverses colorations. Il choisit d'étudier la rétinopathie chez le jeune afin d'éliminer les lésions dues à l'hypertension artérielle et à la sclérose vasculaire qui ont été déjà bien précisées.

L'auteur n'a pu disposer de préparation correspondant au premier stade. Mais il pense que la dilatation des capillaires

qui le caractérise n'a rien d'organique et correspond probablement à une hyperémie fonctionnelle, donc impossible à observer après la mort.

Comme les auteurs précédents, THIEL souligne l'épaississement des parois capillaires et surtout de la membrane basale par des dépôts de substances colorées par le PAS.

Au voisinage des micro-anévrysmes, une zone vacuolaire, pourrait s'expliquer par des troubles nutritifs. Plus tardivement, des capillaires tout entiers sont hyalinisés alors que chez l'adulte la dégénérescence hyaline n'atteindrait que les micro-anévrysmes de façon isolée.

Dans le cas de rétinite proliférante des masses PAS positives accumulées s'ordonnent en mèches ou en cordons.

Les parois vasculaires contiennent aussi des lipides colorés par le Rouge-Soudan.

La coloration métachromatique de FEYRTER mettrait en évidence des dépôts glucoprotéiques autour des anévrysmes et dans leurs parois.

THIEL aurait montré que ces modifications pathologiques atteignent également les pré-capillaires et les veines de la rétine mais aussi les vaisseaux centraux du nerf optique et les vaisseaux choroïdiens.

Pour cet auteur, le diabète correspondrait à une maladie vasculaire généralisée prédominant sur les capillaires. L'auteur signale que la nutrition de la rétine est assurée par deux courants de diffusion : un « courant nutritif interne » ayant pour origine la circulation rétinienne et un « courant nutritif externe » provenant des capillaires choroïdiens et irrigant à travers la membrane de Bruchs et l'épithédium pigmentaire les couches externes de la rétine.

La diminution de la perméabilité des parois capillaires provoquerait un défaut de nutrition du tissu rétinien, l'anoxie et leurs conséquences déjà examinées.

Toussaint (1961) a fait une étude histologique et histochimique des modifications extra-vasculaires. Il décrit et interprète différentes lésions particulièrement fréquentes dans la rétinopathie diabètique :

— Les microsphères PAS positives pourraient n'être que des artéfacts mais elles ont une curieuse prédilection pour la couche plexiforme interne et les couches adjacentes ;

— Les dépôts hyalins ou exsudats sont constitués, selon l'interprétation classique, par du sérum. Cependant la possibilité d'une dégénérescence hyaline du tissu rétinien ne peut être éliminée ;

— Les corps cytoïdes situés dans les couches internes de la rétine paraissent représenter des foyers de nécrose ischémique.

L'abondance de ces lésions est en rapport avec la gravité des lésions vasculaires.

Récemment, en mai 1961, l'histopathologie des neurones, des fibres nerveuses et des microglies rétiniens a été étudié par WOLTER dans la rétinopathie diabétique. Cette étude a été faite sur huit yeux présentant une rétinopathie à un stade avancé, en mettant en évidence ces éléments nerveux par coloration au carbonate d'argent selon la méthode de Hortega del Rio et en colorant simultanément les lipides en rouge.

WOLTER observe, tout d'abord, les lésions tardives de la rétinopathie diabétique autres que celles des éléments nerveux. Il trouve des lésions de sclérose et de hyalinisation dans tous les vaisseaux rétiniens mais à des degrés divers. Sclérose et hyalinisation prédominent au niveau des veines et des néo-vaisseaux. Des micro-anévrysmes capillaires et les néo-vaisseaux sont observés à tous les stades de l'évolution du processus rétinopathique.

Les micro-anévrysmes sont des formations sacculaires de l'endothélium vasculaire avec hyperplasie des fibres adventitielles. Des dépôts lipidiques, révélés par leur coloration rouge, épaississent bientôt leur paroi qui est ensuite hyalinisée, probablement par un processus chimique de dépolymérisation. La cavité anévrysmale qui, au début, contenait du sang, s'amenuise puis disparaît et, des micro-anévrysmes, il ne reste que des corps hyalins. Des anévrysmes, ce processus s'étend aux capillaires voisins.

La dégénérescence des néo-vaisseaux se réaliserait aussi rapidement dès leur formation, toujours par le même processus avec dépôts lipidiques. sclérose, puis hyalinisation.

Les hémorragies rétiniennes, pré-rétiniennes et vitréennes sont habituelles. Les hémorragies ponctuées, caractéristiques et nettement différentes des micro-anévrysmes sont également observées dans les couches granulaires et plexiformes internes. Elles sont de forme irrégulière mais bien limitées.

Dans l'épithélium pigmenté, WOLTER met en évidence des drüsen ou verrucosités hyalines. Ces drüsen prennent les colo-

rants lipidiques seulement au début car ils sont ensuite hyalinisés. Leur examen au fort grossissement montre une structure lamellaire avec une zone centrale plus colorée.

Mais les observations de WOLTER les plus intéressantes concernent les éléments nerveux rétiniens jusqu'ici très peu étudiés.

Dans tous ces cas de rétinopathie diabétique avancée, il y aurait dégénérescence lente et progressive des neurones rétiniens et de leurs prolongements, axones et dendrites. Sur des micro-photographies, tous les stades de cette dégénérescence sont visibles : gonflement, fragmentation et finalement disparition des cellules dont les débris sont phagocytés par les microglies rétiniennes. On observerait aussi une hyalinisation des cellules ganglionnaires ou multipolaires. Dans la couche interne de la rétine, la diminution du nombre des neurones serait caractéristique. Elle entraînerait une dégénérescence des fibres nerveuses dans la couche plexiforme interne formée par les axones des cellules multipolaires. Pour phagocyter les débris des neurones rétiniens et de leurs prolongements, les microgliés de la rétine se transformeraient en de volumineux macrophages qui deviendraient de grosses cellules rondes ou corps granuloadipeux. Pour une cause inconnue et contrairement au processus habituel, les débris lipoprotéiques phagocytés ne seraient pas ensuite évacués par voie sanguine.

Mais il existerait dans la rétine des éléments nerveux à conduction centrifuge ; fibres rétino-motrices d'Engelmann dont les corps cellulaires seraient situés dans les corps genouillés externes et fibres tangentio-rétiniennes de Roussy et Mosinger issues du noyau tangentiel hypothalamique et qui feraient partie d'un circuit reflexe rétino-hypothalamo-rétinien ayant un rôle trophique et excito fonctionnel. Ces fibres centrifuges seraient reconnaissables sur les préparations histologiques car elles se diviseraient dichotomiquement en s'éloignant de la papille, ce qui ne se produit jamais pour les

axones des cellules multipolaires. Certaines d'entre elles se terminent au niveau des vaisseaux rétiniens.

A l'inverse de ce qui se passe pour les éléments centripètes, WOLTER observe plutôt une prolifération des nerfs centrifuges de la rétine, comparable au processus de régénérescence des fibres nerveuses observé en neuro-pathologie. Cette prolifération est principalement visible autour des vaisseaux, y compris les néo-vaisseaux et les micro-anévrysmes. Pour lui, l'atteinte des éléments nerveux pourrait être primitive et entraîner les lésions vasculaires.

Les macrophages granulo graisseux ayant phagocyté les débris des neurones rétiniens s'accumuleraient, subissant une dégénérescence et les produits de la phagocytose, libérés dans la rétine, constitueraient des exsudats qui seraient ensuite hyalinisés.

Après la destruction des neurones, les astroglies rétiniennes formeraient un tissu cicatriciel. Ces astroglies entourent aussi les néo-vaisseaux, les micro-anévrysmes et les hémorragies d'un tissu fibrillaire dense.

Le rapide historique des recherches concernant les lésions rétiniennes observées chez les diabétiques et les études récentes que nous avons particulièrement développées ici montrent que des lésions ont pu être découvertes et bien décrites qui, — si elles ne sont pas spécifiques — sont au moins caractéristiques d'une rétinopathie diabétique dont tous les auteurs reconnaissent aujourd'hui l'existence. Les connaissances sur cette rétinopathie n'ont cessé de s'accroître et de se préciser durant ces vingt dernières années et cela, on l'a vu, grâce aux progrès réalisés dans les techniques histopathologiques rétiniennes.

Ces lésions ont longtemps été confondues avec les complications rétiniennes de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle et de la néphrite chronique. Mais des rétinopathies existent sans lésions vasculaires extra-oculaires cliniquement décelables. Des sujets artério scléreux ne présentent pas de lésions rétiniennes et surtout pas de micro-anévrysmes ni de lésions prédominant du côté veineux. L'hypertension artérielle est loin d'être constante dans la rétinopathie diabétique et les lésions sont ici aussi bien différentes.

Entre les lésions glomérulaires du rein où des dilatations anévrysmales ont été notées et les lésions rétiniennes, on a supposé l'existence de nombreuses relations. Souvent leurs degrés de gravité ne sont pas parallèles et il n'existe pas de preuve de l'identité de ces lésions (ASHTON). Après tous les travaux sur ce sujet on peut seulement dire que les lésions rénales du type KIMMESTIEL et WILSON coexistent souvent avec les lésions rétiniennes. (OOSTERHUIS le rappelle récemment), et qu'il y a probablement une parenté entre les deux.

Bien entendu, des facteurs associés, non spécifiques peuvent intervenir pour donner leurs aspects aux lésions et cela d'autant que la rétinopathie évolue depuis plus longtemps et surtout chez les diabétiques âgés chez lesquels apparaissent les lésions de sclérose et d'hypertension. Mais il est maintenant certain qu'une rétinopathie spécifiquement diabétique existe, cliniquement et histologiquement bien définie.

CHAPITRE II

Etude Clinique et Evolutive

Pour permettre l'étude clinique de la rétinopathie diabétique, les différents aspects des lésions observées à l'ophtalmoscope ont été classés suivant leur degré de gravité ou leur situation dans l'évolution de la rétinopathie diabétique.

WAGENER en 1945 a individualisé cinq stades dans l'évolution clinique :

I. Microanévrysmes ;

II. Hémorragies ponctuées surtout maculaires et petits exsudats ;

III. Larges exsudats cotonneux ;

IV. Altérations veineuses : dilatations et irrégularité de calibre. Ceci étant parfois la lésion initiale chez le jeune.

V. Hémorragies rétino-vitréennes.
Rétinite proliférante.
Décollement rétinien entraînant la cécité.

BALLANTYNE en 1946 distingue quatre stades de gravité croissante :

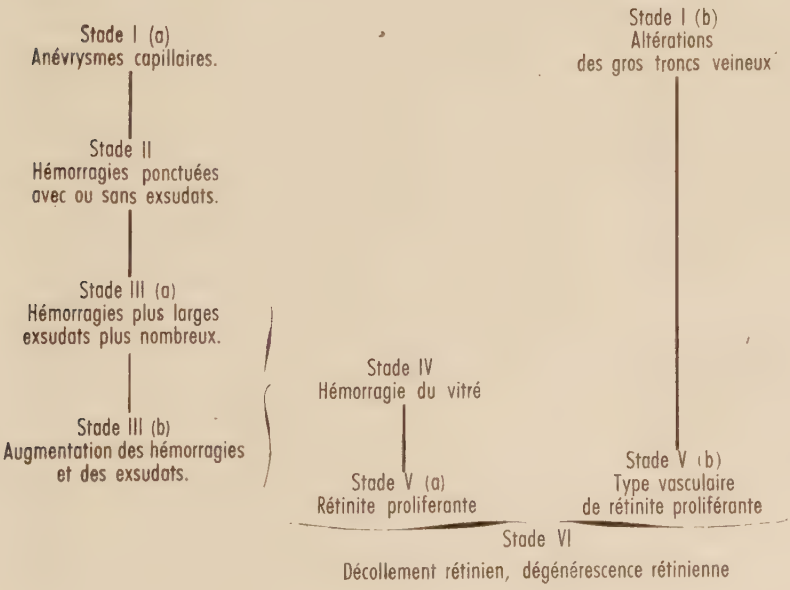
I. Stade préclinique, histopathologique sans signe ophtalmoscopique.

II. Stade léger, quelques microanévrysmes.
Hémorragies punctiformes.
Parfois, exsudats ponctués du pôle postérieur.

III. Stade modéré.
Hémorragies ponctuées récentes, en flaque ou en flammèche.
Exsudats blancs plus ou moins confluents.

IV. Stade grave :
Exsudats massifs.
Hémorragies abondantes, expansives, rétiniennes et vitréennes.
Néovascularisation — rétinite proliférante.
Décollement rétinien et cécité.

Scott en 1953 présente un tableau qui permet de distinguer, à côté de l'évolution classique, une forme évolutive aboutissant directement à la rétinite proliférante après un premier stade caractérisé par une altération des gros troncs veineux.



BABEL et RILLIET classent les lésions suivant un ordre de gravité croissante :

I. Microanévrysmes seuls ou avec des hémorragies résorbables.
II. Prédominance d'hémorragies.
III. Prédominance des exsudats.
IV. Anévrysmes, hémorragies et exsudats.
V. Rétinite proliférante.
VI. Formes mixtes (Angiosclérose, thrombose et parfois œdème.

HEINSIUS en 1956 distingue trois stades de gravité et trois catégories de lésions en considérant celles des capillaires comme primitives :

	I. Lésions capillaires	II. Formes mixtes artériosclérotiques.	III. Lésions veineuses
1 Stade initial.	Hémorragies ponctuées microanévrysmes.	Rétrécissments des artérioles.	Dilatations veineuses
2 Stade principal	Hémorragies ponctuées secondaires, exsudats isolés au pôle postérieur.	Foyer de dégénérescence jaunâtres au pôle postérieur.	Microthromboses hémorragie du vitré et prérétiniennes.
3 Stade tardif	Rétinite ponctuée centrale (Hirschberg)	Rétinite à forme circinée. Foyers de dégénérescence de la région Maculaire	Rétinite proliférante.

La classification donnée en 1957 par ALAERTS et SLOSSE dans leur rapport à la Société Belge d'Ophtalmologie sur les complications oculaires du diabète est particulièrement intéressante. C'est une « division en six stades correspondant à des aspects de gravité et non à une évolution constante ». Elle correspond cependant à la succession habituelle dans le temps des lésions rétiniennes. Nous en donnons ici un aperçu.

Le premier stade est caractérisé par une dilatation segmentaire primitive des veinules dans la région périmaculaire. Ces veinules restent grosses jusqu'à leur terminaison et s'étendent plus loin que normalement. Les artérioles sont normales et il n'y a pas d'œdème rétinien. Il s'agit d'un stade très précoce, précédant l'apparition des micro-anévrysmes, mais dont la spécificité est encore douteuse. Il correspond au stade pré-clinique de BALLANTYNE. Des troubles pigmentaires peuvent alors se manifester par un aspect jaunâtre du pôle postérieur (xanthosis rétinien).

Au deuxième stade apparaissent des micro-anévrysmes et des exsudats ponctués.

Nous avons vu, en effet, que pétéchies rétiniennes ou rétinite ponctuée hémorragique correspondent le plus souvent à de petits anévrysmes capillaires. Ils se présentent comme de petits points rouges, isolés, sphériques, irrégulièrement répartis et surtout nombreux au pôle postérieur. Leur dimension est, en moyenne, de 30 microns. L'ophtalmoscope binoculaire permet de les situer dans un plan profond de la rétine. Leur dégénérescence hyaline explique qu'ils puissent parfois disparaître d'un examen à l'autre.

Les exsudats ponctués apparaissent habituellement plus tardivement. Ils ont même forme, même situation et même dimension que les micro-anévrysmes et, associés avec eux, ils constituent la « rétinite ponctuée centrale ».

Le troisième stade est celui des petites hémorragies. Des hémorragies profondes, par diapédèse des globules rouges au niveau des micro-anévrysmes, petites sphères d'un rouge lavé et de la dimension d'un tiers de papille. Et des hémorragies superficielles, situées dans la couche des fibres optiques, plus rouges, irrégulières et effilochées.

Les exsudats s'étant multipliés et agrandis, deviennent confluents. Ils forment des taches d'aspect cireux, irrégulières mais bien délimitées.

Dans le quatrième stade, ce sont les gros troncs veineux qui présentent des dilatations segmentaires avec, fréquemment, suffusions hémorragiques ; des irrégularités de calibre et des boucles variées. De plus, de grosses hémorragies se produisent tandis que la confluence des exsudats se poursuit, donnant des paquets d exsudats toujours situés dans les couches profondes de la rétine. Ils peuvent s'étendre vers la périphérie mais respectent la macula.

Au cinquième stade apparaissent des proliférations vasculaires et des hémorragies qui sont probablement les conséquences d'une stase dans la circulation veineuse.

Les bouquets de néo-capillaires se forment au niveau des aires rétiniennes où la circulation sanguine est insuffisante. Cette prolifération vasculaire est essentiellement veineuse. L'hémorragie n'est pas nécessaire à son apparition. Son développement est :

— soit intra-rétinien, formant de petits bouquets de capillaires, dans le plan de la rétine,

— soit pré-rétinien et les néo-vaisseaux forment alors des touffes vasculaires qui plongent dans le vitré où elles sont soutenues par une membrane fibreuse transparente,

— soit rétino-choroïdien, créant, après destruction de la rétine, des anastomoses entre les systèmes vasculaires rétinien et choroïdien.

La prolifération vasculaire jouerait un rôle de suppléance pour assurer la nutrition des territoires correspondant aux obstructions vasculaires. D'après les études de MICHAELSON, la formation de néo-vaisseaux correspond, chez les vertébrés, à un changement du métabolisme tissulaire et elle est dirigée vers les régions insuffisamment irriguées. Ce serait donc, à l'origine, un processus de défense mais qui dépasserait le but et se développerait de façon anarchique. La prolifération vasculaire assez caractéristique du diabète évolue de la façon suivante :

1er stade : prolifération vasculaire primitive intra ou pré-rétienne ;

2me stade : absence de tissu conjonctif si la prolifération vasculaire est intravitréenne ;

3me stade : absence d'hémorragies secondaires dans les vaisseaux néoformés ;

4me stade : glaucome secondaire habituel, associé au rubéosis iridis (FRANÇOIS, 1951).

Les hémorragies pré-rétiniennes forment de grosses taches étalées en poches hémorragiques mais, contrairement aux hémorragies du vitré, elles ne rendent pas l'ophtalmoscopie impossible. La résorption de ces hémorragies aboutit à un processus cicatriciel appelé « RETINITE PROLIFERANTE ».

Cette rétinite connue depuis la description de MANZ en 1876 est caractérisée par la formation de gros tractus fibreux qui prennent naissance au niveau de la papille et s'étendent au devant de la rétine vers les vaisseaux de la périphérie. La rétraction de cette membrane entraîne le décollement rétinien. La rétinite proliférante est simplement liée aux hémorragies et non caractéristique du diabète.

Elle évolue de la façon suivante :

1er stade : hémorragie extrarétinienne ;

2me stade : formation du tissu conjonctif prérétinien dense et opaque ;

3me stade : apparition de vaisseaux à la surface de la membrane mais en nombre limité ;
ou bien absence de vaisseaux ;

4me stade : glaucome secondaire rare (Baillart).

Ehlers a étudié en 1953 cette rétinite proliférante, mais il ne paraît pas faire de différence entre celle-ci et les proliférations vasculaires simples. Cet auteur observe une dilatation veineuse importante, des anastomoses veineuses en réseaux uni ou bipolaires. De nombreux vaisseaux se terminent brusquement. Il s'agit parfois de thrombose mais aussi quelquefois cette terminaison n'est qu'apparente ; le vaisseau passant à un niveau différent ou étant masqué par du tissu opaque. Il existe des aspects particuliers en « queue de cheval » quand un vaisseau se divise brusquement en un grand nombre de ramifications et « en éventail » quand des branches de division sont divergentes dans un plan.

Mais surtout Ehlers note l'existence dans la rétinite proliférante d'anastomoses vasculaires chorio-rétiniennes, entre d'une part artères et veines centrales de la rétine et d'autre part artères ciliaires et veines vortiqueuses de la choroïde. Cet auteur cite les travaux de Nettleship qui considérait la rétinite proliférante comme une expansion des vaisseaux choroïdiens vers la rétine et le vitré. De tous les travaux que nous avons pu consulter c'est la seule allusion à une réunion des deux réseaux vasculaires rétinien et choroïdien. Nous verrons au cours d'une discussion ultérieure l'intérêt que nous portons à cette notion.

Le sixième stade de cette classification de Slosse et Alaers est un stade terminal avec dégénérescence rétinienne,

et glaucome, qui sont les complications de toutes les lésions précédentes. La confluence des exsudats va donner des altérations si graves que l'aspect ophtalmoscopique en devient méconnaissable.

La rétinite proliférante aboutit au décollement rétinien.

La prolifération vasculaire évolue vers le glaucome.

Pour THIEL (1958) il est nécessaire de séparer deux formes :

D'une part la rétinopathie du jeune diabétique c'est-à-dire de celui dont la maladie a commencé pendant l'enfance ou l'adolescence. Pour cet auteur la fragilité plus grande du système vasculaire chez le jeune entraînerait des réactions plus intenses aux troubles métaboliques que celles de l'adulte dont les vaisseaux ont subi un vieillissement physiologique. La rétinopathie du jeune présente successivement une dilatation des capillaires devenant bien visible par endroit, la constitution de micro-anévrysmes et une prolifération vasculaire. L'évolution se fait vers les hémorragies pré-rétiniennes et rétiniennes. Et finalement se constitue la rétinite proliférante. D'autre part la rétinopathie diabétique pré-sénile et sénile dans laquelle l'hypertension, l'artériosclérose et la néphropathie sont des complications fréquentes qui ajoutent leurs signes aux altérations vasculaires diabétiques.

Les distinctions classiques en stades différents tenant compte de modifications hémorragiques et exsudatives ne nous paraissent pas cependant suffisantes. Il y a longtemps déjà qu'on a remarqué qu'il n'existe pas une rétinopathie diabétique mais une forme différente suivant chaque malade.

L'intrication d'éléments variables pose des problèmes de classification très complexes. Toutefois, à la suite de l'examen de très nombreux cas dont certains présentaient de nombreuses lésions évolutives graves, il nous semble qu'il est nécessaire d'envisager deux classes évolutives.

D'une part les formes à évolution suraiguë ou aiguë.

D'autre part les formes évoluant pendant de longues années avec aggravation très relative d'un examen à l'autre.

Les formes graves sont surtout l'apanage des diabétiques jeunes ou de la période terminale d'une rétinopathie diabétique bénigne évoluant depuis plusieurs années.

Chez le jeune où la maladie conserve toute sa pureté sémiologique après une période d'évolution du diabète de 10 à 15 ans on parvient en peu de temps au syndrome hémorragique qui, souvent en quelques mois et en tout cas, quelques années aboutira à la cécité.

Cette forme hémorragique coïncidera parfois avec des variations glycémiques importantes. Ainsi chez certains, de brusques variations hypoglycémiques ont abouti à des hémorragies vitréennes à répétition. Mais celles-ci pourront apparaître également chez des sujets jeunes dont le diabète ancien était parfaitement équilibré avec peu de variations dans les chiffres de la glycémie. Chez ces jeunes, les lésions oculaires peuvent évoluer de la même façon irréversible au milieu d'hémorragies à répétition. Enfin on connaît maintenant le problème de ces sujets présentant des rétinopathies diabétiques graves chez lesquels l'enquête biologique poussée ne montre que des variations très discrètes de la glycémie ou même quelquefois une absence complète de tout contexte diabétique. A ce sujet s'est posé récemment le problème de la transmission génétique de la rétinopathie. La notion actuellement admise de la transmission suivant le mode

récessif du diabète grave du jeune pourrait expliquer cette dissociation clinique entre une rétinopathie grave et un trouble métabolique seulement révélé par des examens de laboratoire comme par exemple l'hyperglycémie provoquée.

Quel que soit le tableau clinique général au cours duquel évoluera la rétinopathie il nous semble important d'insister sur deux tableaux quelque peu différents : (Il est possible d'ailleurs que chez le même malade un œil évolue suivant une modalité et l'autre œil suivant une modalité différente).

Suivant la prédominance des lésions au niveau du segment antérieur ou du pôle postérieur. on pourra assister, soit au déclenchement d'un glaucome hémorragique après rubéosis iridis, soit à l'évolution d'hémorragies récidivantes dans le vitré et à l'organisation hématique rétino vitréenne du pôle postérieur.

Le glaucome hémorragique par rubéosis iridis sera la conséquence de la néo-vascularisation irido-ciliaire envahissante.

Amalric a observé à plusieurs reprises des malades dont le fond d'œil parfaitement explorable ne montrait que quelques suffusions hémorragiques discrètes associées à une excavation papillaire et dont le segment antérieur était totalement envahi par le rubéosis iridis. En règle générale d'ailleurs l'hypertonie oculaire avec ou sans néovascularisation irienne semble empêcher la constitution d'une rétinopathie évolutive grave. Ce rubéosis iridis peut quelquefois régresser spontanément comme l'ont remarqué François et Nettens. Il peut aussi disparaître après angio diathermie ou cyclo-diathermie perforante ou non perforante, comme l'a constaté Ellis. Nous confirmons les conclusions de cet auteur car comme lui, nous avons noté chez certains malades au moment de la disparition du rubéosis et de la normalisation tensionnelle l'apparition, dans les années suivantes, d'une néo-vascularisation rétinienne envahissante qui n'existait pas initialement.

L'évolution de la rétinite hémorragique prend une tout autre allure. En quelques mois ou tout au plus en un ou deux ans se créeront d'innombrables néo-vaisseaux et s'organisera le trouble hémorragique rétinovitréen qui aboutira à la cécité.

Ce sera uniquement dans le dernier stade de cette évolution que se constituera le décollement rétinien avec parfois glaucome secondaire.

Parfois ce processus sera stoppé au niveau des vaisseaux rétiniens par la formation d'un voile fibreux péri-vasculaire qui, à notre avis, peut jouer tout de même un rôle favorable en évitant la répétition des hémorragies.

Mais ce qui nous paraît important c'est de souligner à nouveau les différences évolutives d'un malade à l'autre et aussi chez un même malade d'un œil à l'autre. Par exemple on peut observer au niveau d'un œil un glaucome hémorragique avec rubéose de l'iris et à l'autre un décollement rétinien avec néo-vascularisation du pôle postérieur mais sans rubéose de l'iris. Ce qui nous paraît également un point majeur chez les sujets jeunes c'est la rapidité de l'évolution clinique aboutissant très vite à la quasi-cécité. Souvent l'évolution nous a frappé par son irrégularité. Mais aussi, il nous semble que, des deux formes, c'est surtout le glaucome hémorragique qui laisse le moins d'espoir de récupération visuelle. Dans ce domaine, l'hypertonie très marquée qui l'accompagne semble être souvent le facteur de cécité. Par contre en ce qui concerne la rétinopathie hémorragique, après une période aiguë où les poussées hémorragiques se succèdent très rapidement s'installe une période où le processus semble s'atténuer et où l'on constate un arrêt presque complet des phénomènes congestifs et hémorragiques. Il persiste alors parfois un certain degré d'acuité visuelle qui pourra se maintenir pendant des années. Et cette stabilisation sera alors aussi inexpliquée que le processus qui a déclenché le cycle de la maladie. On ne peut dans ces cas parler de régression mais seulement d'une stabilisation persistante des processus pathologiques.

Au cours des diabètes tardifs et la période pré-sénile on observe surtout une rétinopathie hémorragique et surtout exsudative bien moins dramatique. Ce n'est qu'après une période en général beaucoup plus longue (dix à quinze ans) que pourra se constituer une rétinopathie grave. Dans ces cas si la vision centrale est souvent intéressée par la confluence des exsudats par contre le syndrome hémorragique ou le rubéosis n'apparaîtront la plupart du temps que fort tard. A tout moment cependant l'évolution peut se compliquer d'un glaucome hémorragique mais ceci est beaucoup plus rare.

Ces quelques considérations sur l'évolution de la rétinopathie diabétique peuvent paraître quelque peu inutiles en regard des travaux nombreux et importants consacrés à ce problème. Nous ne voulons pas que nos propositions viennent modifier les éléments analytiques bien connus maintenant. Notre conception nous semble surtout intéressante en fonction des essais thérapeutiques que nous proposons dans ce travail. Nous aurons donc l'occasion de revenir sur ce point lorsque nous traiterons des indications de la diathermie chorio-rétinienne.

CHAPITRE III

Les Thérapeutiques en fonction des Hypothèses Pathogéniques

Si les lésions sont. maintenant bien individualisées et bien décrites, la pathogénie et les facteurs étiologiques sont toujours ignorés. Par suite les thérapeutiques proposées jusqu'ici dans la rétinopathie diabétique sont nombreuses et leurs résultats décevants.

Aucun des traitements proposés ne peut prétendre être efficace ni avoir une action prophylactique certaine. Une autre difficulté provient du fait, de la transmission génétique, en général suivant le mode récessif, de cette complication oculaire. Ceci rend plus difficile encore sa prévention et explique d'ailleurs, en partie, la gravité de ses manifestations au cours du diabète du jeune. De plus, l'évolution irrégulière et les rémissions spontanées rendent difficile l'appréciation exacte des résultats.

I. Equilibre et contrôle du diabète. — Rôle de l'Insuline et des sulfamides hypoglycémiants.

Tout d'abord se pose le problème du traitement général. Or, le rôle de l'insuline dans l'apparition des lésions rétiniennes a été envisagé et très discuté.

L'insuline aurait plusieurs actions. Elle permettrait le passage du glucose du liquide intestitiel vers les cellules par un mécanisme d'action encore inconnu. Elle agirait au début du métabolisme glucidique sur la transformation du glucose en glucose-phosphate ou ester de Robison, soit en agissant sur l'enzyme de cette réaction, soit en s'opposant à des inhibiteurs, en particulier hormone somatrope (STH) et cortico surrénales. L'insuline agirait également sur les dernières étapes du cycle de KREBS dans la déshydrogénation des trioses phosphates (Lamprecht).

Une action nocive de l'insuline exogène a pu être envisagée car elle pénètre dans la circulation sanguine en quantité non physiologique. Cette concentration ne correspond pas à l'adaptation incessante et parfaite de la production d'hormone pour les besoins de l'organisme (Otto). L'insuline ne pourrait ainsi avoir une action nocive directe ou indirecte par les oscillations inévitables de la glycémie.

ALBA qui, en 1954, consacra une thèse à cette question. est parvenu aux conclusions suivantes : « Il est hors de doute qu'on ne peut accuser l'insuline d'être responsable de l'apparition ou de l'aggravation des lésions oculaires dégénératives du diabète. La seule conclusion pathogénique que nous pouvons tirer objectivement de notre travail est la grande tendance manifestée par la rétinopathie diabétique à apparaître ou à s'aggraver dans les diabètes évoluant de nombreuses années et mal contrôlés par la diététique et l'insuline ».

Le nombre des diabétiques a bien augmenté depuis l'application thérapeutique de l'insuline en 1921. En Hollande, par exemple, sur 10.000 habitants, il y avait 12 diabétiques en 1925 ; on en dénombrait 46 en 1946. Mais la plupart des statistiques montrent également une augmentation de la fréquence de la rétinopathie diabétique. En voici quelques exemples.

WAGENER	en 1921	14,6 %	de rétinopathies
—	en 1945	29,6 %	sur 1.000
CALMETTES	en 1950	16,3 %	sur 2.000
HENSIUS	en 1952	32,5 %	sur 620
MATTHEWS	en 1954	21 %	sur 545
ASHTON	en 1957	67,4 %	

HARDIN et ses collaborateurs ont étudié en 1956 l'influence du contrôle du diabète sur le développement des lésions rétiniennes pour un groupe de 140 diabétiques dont l'âge allait de 10 à 29 ans. Ils trouvent constamment une corrélation très significative entre le degré du contrôle de la glycémie, la fréquence de la rétinopathie et sa gravité. Mais la durée ne leur paraît pas être un facteur important à part les dix années d'évolution du diabète qui, en moyenne, seraient nécessaires à l'apparition de la rétinopathie. Pour BECKER, la rétinopathie et les lésions rénales sont en corrélation avec la durée plutôt qu'avec la gravité ou le contrôle du diabète. Pour d'autres auteurs, la rétinopathie n'a de rapport ni avec l'âge du malade, ni avec les variations de la glycémie, ni avec la durée du diabète.

DARNAUD et ses collaborateurs ont même rapporté deux observations de rétinopathies graves de l'adulte, découvertes alors que seules les épreuves d'hyperglycémie provoquée mettaient en évidence une perturbation minime dans la régulation de la glycémie. Et ces auteurs ont pu employer le terme de « rétinopathies pré-diabétiques » car le diabète s'est mani-

festé ensuite très nettement. PAUFIQUE a étudié ces états prédiabétiques. Il a réuni un certain nombre d'observations de sujets présentant des hémorragies rétiniennes ou rétino-vitréennes évoquant le diagnostic de diabète et chez lesquels la glycémie était normale et la glycosurie nulle. Par contre, il note souvent une hérédité diabétique et surtout une épreuve d'hyperglycémie provoquée nettement pathologique. Ces faits permettraient, s'il en était besoin, de séparer totalement les rétinopathies de la thérapeutique par l'insuline. PAUFIQUE signale même une amélioration de la rétinopathie par l'insuline dans ces états de diabète latent. C'est, à notre connaissance, les seuls cas où l'on puisse signaler de pareils résultats sur une rétinopathie diabétique. Ainsi une action nocive directe de l'insuline nous semble très peu probable ; l'hyperglycémie n'explique pas le développement de la rétinopathie.

Initialement, au cours d'un stage à l'Hôpital Psychiatrique du Bon-Sauveur d'Albi, nous avions projeté de rechercher la fréquence de la rétinopathie diabétique chez les malades mentaux. Une thèse a été faite par DUC, en 1951, sur les relations entre le diabète et les affections mentales. Il n'y est pas question de la rétinopathie mais l'auteur note que le diabète n'est pas particulièrement fréquent chez les malades mentaux. Dans notre enquête, nous avons été surpris de constater l'absence presque totale de rétinopathie même chez les sujets dont le diabète évoluait depuis plus de dix ans. La proportion de rétinopathie nous a paru moins grande que chez les sujets mentalement normaux.

Par ailleurs, chez les malades chroniques soumis aux nombreux comas hypoglycémiques au cours des cures de Sakel, nous n'avons jamais trouvé de lésions hémorragiques et exsudatives à l'examen du fond d'œil.

Enfin, nous croyons utile de rapporter l'observation qui nous paraît exceptionnelle, d'une malade dont le diabète était connu depuis 24 ans et qui a été traitée par deux cures de Sakel soit, au total, 40 comas hypoglycéliques d'une durée de vingt minutes.

Madame F... Marie-Jeanne, née le 5 mai 1896, entrée à l'Hôpital Psychiâtrique d'Albi pour la première fois le 27 mai 1937. Elle présentait un état de stupeur avec négativisme, mutisme, opposition à l'examen, désorientation partielle dans le temps et conservation des attitudes.

Les examens de laboratoire font découvrir un diabète glycémie : 3,50 g. par litre.

Glycosurie : 56 g. par litre.

Glycorrachie : 2,10 g.

Une première cure de SAKEL a été entreprise en juillet 1937. La glycémie la plus basse (0,29 g / l.) a été obtenue lors du neuvième coma avec 100 unités d'insuline.

Après quinze comas la cure a été arrêtée et la malade est sortie en septembre très améliorée mentalement.

En 1954, deuxième hospitalisation pour état dépressif avec anxiété et quelques éléments délirants (hallucinations visuelles et auditives épisodiques, idées délirantes de persécution).

Glycémie : 3,80 g/l. — Glycosurie : 72 g/l.

Une deuxième cure de SAKEL commencée en avril 1954 a comporté vingt-cinq comas hypoglycémiques et la malade est sortie en juillet.

Depuis Madame F... a été hospitalisée trois fois. En 1961, au cours de la dernière hospitalisation la glycémie est à 1,60 g. et l'examen du fond d'œil montre une congestion veineuse relative — pas d'exsudat maculaire ou périmaculaire — tout au plus une petite hémorragie ponctuée sous maculaire à l'œil droit.

En résumé : Madame F..., âgée de 65 ans est connue comme diabétique depuis 25 ans. Sa psychose périodique a été traitée à deux reprises par une cure de SAKEL, en 1937 et en 1954, soit quinze puis vingt-cinq comas hypoglycémiques. Or, le fond d'œil de cette malade est pratiquement normal en mars 1961.

De telles observations sont rares. Chez cette malade les hypoglycémies — considérées pourtant par de nombreux auteurs comme beaucoup plus dangeureuses que les hyperglycémies — n'ont pas entraîné l'apparition de lésions rétiniennes, ni d'ailleurs de lésions vasculaires. De plus cette malade a reçu de grandes quantités d'insuline et, en dehors de ses séjours à l'hôpital son diabète n'était pas surveillé car elle était très négligente.

Ainsi de nombreux faits tendent à confirmer que l'insuline et les variations de la glycémie ne suffisent pas pour provoquer l'apparition de la rétinopathie diabétique. S'il est toujours indispensable de réaliser l'équilibre du diabète et de

le contrôler, il ne faut pas, croyons-nous, exagérer l'importance de la glycémie qui, en fin de compte, n'est qu'un symptôme de la maladie. D'autres facteurs plus complexes, métaboliques et génétiques interviennent sûrement.

L'augmentation de la fréquence de la rétinopathie diabétique doit être liée principalement à l'augmentation de la durée de vie des diabétiques qui permet l'apparition et le développement des lésions dégénératives.

Des problèmes semblables ont été soulevés par l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants. Ils sont surtout indiqués dans le diabète chronique tardif survenant après 45 ans.

VIALLEFONT, BOUDET et BOULAD ont étudié les effets de ces produits sur la rétinopathie en réunissant quatre vingt-cinq observations. Ils notent huit aggravations des lésions rétiniennes dans trois cas, l'apparation d'une cataracte et deux améliorations. Aucune modification ne s'est produite dans les autres cas (62) en particulier sept sont restés normaux. Dans ces évolutions il est impossible de savoir qu'elle est la part qui revient à la thérapeutique sulfamidée.

CUENDET, sur quarante-six cas, ne trouve pas d'évolution plus favorable avec les sulfamides par rapport aux cas traités par l'insuline.

DOLLFUS constate en étudiant soixante et onze cas, que les proportions de rétinopathies sont du même ordre, chez les malades traités par les sulfamides, chez ceux qui sont traités par l'insuline et chez l'ensemble des diabétiques. Mais le D 860 (Dolipol) serait pour lui peut-être moins nocif que le BZ 55 (Glucidoral) qui pourrait faciliter l'évolution vers la rétinite proliférante.

Les sulfamides hypoglycémiants ne sont utilisés que depuis sept ans environ et les cas traités sont encore peu nombreux. Il est donc encore trop tôt pour se prononcer mais il est très probable qu'on les a accusé parfois à tort de favoriser les complications rétiniennes. Leur efficacité thérapeutique paraît nulle sur la rétinopathie.

II — Utilisation de sucres susceptibles d'être métabolisés en dehors de l'insuline.

OTTO envisage en 1960 le traitement de la rétinopathie par des sucres qui seraient métabolisés de la même façon que le glucose mais sans que l'insuline soit nécessaire à leur métabolisme. Le fructose pourrait remplir cette condition. Il serait en effet utilisé indépendamment de l'insuline, de façon partielle pour LAMPRECHT ou de façon totale pour LEVINE et CORI.

Le fructose, sous l'action d'une cétokinase, est transformé en fructose phosphate puis en ester diphosphorique. Cet ester subit une scission sous l'action d'une phosphofructaldolase pour donner, d'une part la phospho-dihydroxy-acétone, et d'autre part le phosphoglycéraldéhyde métabolisé en acide 2 phosphoglycérique et, finalement, en acide pyruvique. L'acide pyruvique va ouvrir le cycle de KREBS très énergétique par la formation d'ATP.

Ce métabolisme du fructose se déroulerait d'après OTTO, presque uniquement dans le foie. Quand la capacité de celui-ci est dépassée, le fructose restant est transformé en glucose-phosphate, puis en glucose. D'où la nécessité de ne pas dépasser certaines doses et d'administrer le fructose de façon régulière dans la journée.

L'essai thérapeutique a été entrepris par OTTO sur douze malades atteints de rétinopathie diabétique grave. D'abord l'équilibre du diabète est réalisé et la glycémie maintenue au dessous de 1,80 à 2 g/l. et au dessus de 0,80 à 0,90 g/l. La glycémie est surveillée le matin à jeûn et une heure après chaque repas pour savoir si le fructose ne surcharge pas le métabolisme du glucose et permettre d'adapter la posologie. Le produit est donné sous forme de jus de fruit

(300 cm³ en contiennent 50 g.). Habituellement des doses de 60 à 80 g. sont supportées sans influencer la glycémie.

Après une expérience poursuivie pendant deux ans chez douze malades, Otto rapporte une amélioration considérable de la rétinopathie dans tous les cas cette amélioration s'exprime par une régression des hémorragies et des foyers de dégénérescence. Otto pense que le fructose est responsable de cette évolution favorable car les traitements et le contrôle minutieux qui lui étaient associés étaient déjà appliqués auparavant et n'avaient donné aucun résultat.

Cependant, notre enquête poursuivie auprès des centres qui se sont intéressés au problème en particulier à la clinique ophtalmologique de Lyon, ne permet pas des conclusions aussi favorables. Pour l'instant il semble nécessaire de poursuivre l'expérimentation pendant longtemps avant que l'on puisse confirmer ou infirmer l'opinion de Otto.

Bietti a essayé d'utiliser le fructose 1-6 diphosphate ou ester de Harden et Young à la dose quotidienne de 8 à 10 g. par voie intraveineuse (sel calcique) et par voie orale (sel sodique). Chez les dix sujets traités la glycémie n'a pas subi de variations importantes. Pour Bietti ce traitement n'a pas eu d'action décisive.

III — Les vitamines

Comme facteurs métaboliques les vitamines pourraient jouer un rôle dans le développement des lésions rétiniennes.

Un trouble du métabolisme de la vitamine B 12 a été suggéré en 1953 par Becker. Plusieurs auteurs ont trouvé, chez les diabétiques présentant une rétinopathie, une excrétion urinaire anormale de vitamine B 12. Ceci pourrait dépendre d'une activité accrue des corticosurrénales car l'administration de cortisone à des rats mobilise la vitamine B 12 contenue dans les tissus et augmente son excrétion urinaire (Goto et Fujino, 1959). Les essais thérapeutiques entrepris en prenant pour base ces données n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

La fragilité capillaire a pu être considérée comme un facteur favorisant l'apparition de la rétinopathie. Cette hypothèse a conduit à l'essai des substances à action vitaminique P.

Peck et Mann, en 1949, ont utilisé l'hespéridine aux doses de 100 à 300 mg. par jour pendant plusieurs mois. La fragilité capillaire a diminué mais les lésions rétiniennes ne se sont pas modifiées.

En 1949 également Cometta et Cuendet trouvent que la résistance capillaire chez cinquante et un diabétiques est significativement diminuée par rapport à cinquante et un sujets non diabétiques. Ils traitent pendant trois mois, avec 180 mg. de rutine par jour vingt-trois diabétiques dont dix-sept présentaient une rétinopathie. L'amélioration de la résistance capillaire se produit dans 20 % des cas, mais les résultats sont moins évidents en ce qui concerne les lésions rétiniennes et l'acuité visuelle.

D'autres auteurs ont utilisés la rutine à des doses plus élevées (jusqu'à 60 mg. par jour) ou en injections.

Ainsi, depuis 1944, de nombreux essais de traitement de la rétinopathie par les substances à action vitaminique P ont été réalisés. Finalement, la vitamine P n'a pas donné les résultats espérés. Si elle diminue quelquefois la fragilité capillaire, elle paraît sans action sur l'évolution de la rétinopathie.

En 1951, Day a essayé la vitamine E (acétate d'alpha-tocophérol) dans treize cas de rétinopathie dont deux formes étaient proliférantes, avec des doses de 100 à 150 mg. par jour.

Les résultats ont été les suivants :

Neuf cas sans changement ;

Une hémorragie du vitré pendant le traitement ;

Trois cas où les exsudats et les hémorragies ont diminué

Levitan n'a obtenu aucun résultat chez cinq sujets.

Fischer rapporte des essais plus récents avec des doses plus importantes (300 à 600 mg. par jour) et qui n'ont produit aucun effet.

Pour le moment rien n'a jamais encouragé la poursuite des essais thérapeutiques de la vitamine E.

On a également préconisé l'emploi des vitamines A, B^2, B6 et de la vitamine C qui potentialiseraient l'action de la vitamine P.

Il nous semble à peu près certain que les vitamines ne sont, dans la rétinopathie diabétique, que des facteurs secondaires. De toute façon les recherches et les essais thérapeutiques effectués jusqu'ici ne permettent pas de leur attribuer un grand rôle, bien au contraire.

IV – Action sur les métabolismes lipidique et protidique.

Les recherches biochimiques récentes s'attachent à mettre en évidence l'ensemble des troubles métaboliques du diabète. En effet tous les métabolismes sont en relation principalement par l'acide pyruvique à l'entrée du cycle de Krebs. Dans l'ensemble ce serait la carence en insuline qui, provoquant une insuffisance du catabolisme glucidique, entraînerait un catabolisme lipoprotéique exagéré et un défaut de transporteurs d'hydrogène qui sont indispensable pour beaucoup de réactions métaboliques.

Il existe, dans le diabète, des troubles du métabolisme lipoprotéique qui favoriseraient la constitution des lésions vasculaires rénales et rétiniennes.

Un taux sanguin anormalement élevé de lipo-protéines pourrait être à l'origine de dépôts de ces substances dans les vaisseaux et d'une augmentation de la viscosité sanguine, entraînant ainsi des troubles circulatoires. Ashton cite les

de GOFMANN qui montreraient que certaines catégories de lipo-protéines complexes isolées par ultra centrifugation, se trouvent en quantité supérieure à la normale dans le sérum des diabétiques, particulièrement chez ceux qui présentent des complications vasculaires.

On pouvait donc espérer améliorer les lésions rétiniennes en régularisant le métabolisme des lipides ou des protides.

1. — Le facteur lipocaïc.

La découverte du principe lipocaïc permettait cette tentative.

On avait constaté que l'administration d'insuline n'empêchait pas la mort des animaux d'expérience auxquels on avait enlevé le pancréas. Ils présentaient une stéatose hépatique et une sclérose vasculaire. Mais cette évolution était évitée si l'on ajoutait à la ration alimentaire de la poudre de pancréas. Les mêmes effets protecteurs seraient obtenus avec des phospholipides comme la lécithine ou avec des facteurs lipotropes (choline, méthionine) qui sont nécessaires à la mobilisation des lipides hépatiques.

En 1936, DRAGSTEDT prépara à partir du pancréas un extrait qui évitait la stéatose hépatique des chiens dépancréatisés ; mais la glycosurie augmentait alors et des doses plus élevées d'insuline étaient nécessaires. Il appela « lipocaïc » ce facteur qui était actif par voie buccale aux doses de 60 à 100 mg. par jour. Ce serait une hormone régulatrice du métabolisme lipidique, secrétée par les cellules alpha des îlots de LANGEHRANS. Le principe lipocaïc pourrait donc jouer un rôle dans le transport et l'utilisation des lipides et éviter l'apparition des lésions vasculaires.

Il est administré habituellement sous la forme de lipormone à la dose de 2 à 6 comprimés à 0,10 g. par jour.

En 1952, MICHAUD, dans sa thèse sur l'action du facteur lipocaïc dans la rétinopathie diabétique, présente cinquante observations. Il note huit améliorations et sept stabilisations. 30 % des malades auraient donc bénéficié du traitement.

Les meilleurs résultats auraient été obtenus dans les formes de début (Stade I et II de BALLANTYNE). Les lésions bien constituées n'auraient pas été modifiées.

MARTY, en 1955, sur dix malades traités pendant trois à douze mois avec six comprimés par jour note 30 % d'améliorations, 50 % d'états stationnaires et 20 % d'aggravations.

En 1959. DARDENNE, sans vouloir déjà donner une conclusion à son expérimentation, ne constate pas, après un an et demi, d'amélioration marquée.

2. — L'héparine.

FINLEY aurait démontré que le taux du sérum en chylomicrons est anormalement élevé dans le diabète même si celui-ci est équilibré. On a pensé que la présence dans le sang d'une quantité anormale d'acides gras non estérifiés pourrait, à long terme favoriser la constitution de la rétinopathie.

L'héparine, qui favoriserait l'émulsion des lipides absorbés (KAHN 1941) et activerait la lipase, a été essayée dans le traitement de la rétinopathie en 1960 par FINLEY. Il rapporte les résultats obtenus par l'administration de tablette de 1.500 Unités Internationales d'héparine par voie sublinguale, quatre fois par jour, pendant six mois, dans dix cas de rétinopathie.

Chez les six malades présentant des exsudats, cet auteur a constaté une régression partielle des lésions et dans tous les cas, une diminution des chylomicrons dans le sérum pendant toute la durée du traitement. La régression des exsudats s'expliquerait par un retour des lipides de ces lésions dans la circulation sanguine. Des essais ultérieurs réalisés par de nombreux auteurs aboutissent à des conclusions différentes. — Chez de nombreux malades traités nous n'avons observé aucune amélioration.

3. — Diète lipidique.

Des résultats comparables : diminution du taux des triglycérides du sérum et régression des lésions rétiniennes auraient été obtenus par Van Eck en 1959 grâce à un régime alimentaire comportant une diète lipidique pendant un an et demi.

4. — Régimes riches en proteines.

Fischer rapporte que Schneider, en 1947, s'était basé sur l'hypoprotéinémie qui serait habituelle chez les diabétiques pour traiter la rétinopathie par un régime alimentaire riche en protéines. Sur dix cas, trois qui en étaient au stade de rétinite proliferante n'ont pas été influencés. Dans les autres cas, il y aurait eu régression des hémorragies.

Un tel régime a été également préconisé par d'autres auteurs. notamment Constam, Candella et Bruckner.

En ce qui concerne le traitement de la rétinopathie par la diététique ou par l'héparine, les essais nous paraissent trop récents et surtout trop limités pour permettre de formuler des conclusions valables.

V — Les facteurs endocriniens.

Dans le diabète expérimental provoqué chez le lapin par l'alloxane, Becker observe que l'injection d'A. C. T. H. entraîne l'apparition sur les vaisseaux rétiniens d'images semblables aux micro-anévrysmes. Ces injections provoqueraient aussi des lésions rénales du type Kimmestiel et Wilson. Mais les manifestations tardives de la rétinopathie n'ont encore jamais été obtenues. Il faut noter que l'alloxane seul, sans A. C. T. H., ne provoquerait pas de lésions rétiniennes.

Dans des cas d'hyperplasie surrénale, on aurait découvert, sur des préparations histologiques de rétine, des groupes de micro-anévrysmes.

Becker rapporte encore d'autres faits et observations qui, comme les précédents, sont en faveur d'une augmentation de la sécrétion d'A. C. T. H. dans le diabète. Pour cet auteur,

une sécrétion surrénale relativement excessive, pourrait être à l'origine des lésions rétiniennes et rénales.

Les recherches sur les taux d'excrétion des dix-sept céto-stéroïdes et des oxycorticostéroïdes chez les diabétiques avec complications oculaires ne donnent pas des résultats concordants.

Les travaux de DARDENNE montrent une grande variation de ces sécrétions et pas de différence sûre entre diabétique avec et sans rétinopathie. Mais, dans les cas graves, le taux des dix-sept céto-stéroïdes serait à la limite supérieure de la normale.

De plus, l'observation de POULSEN (1953), montrant la disparition d'une rétinopathie diabétique lors de l'apparition d'un syndrome d'insuffisance hypophysaire post partum (syndrome de SHEEHAN) a permis d'envisager l'existence d'un déséquilibre du système endocrinien hypophyso-surrénalien à l'origine de la rétinopathie.

1. — Surrénalectomie.

En 1950, GREEN est le premier à réaliser une surrénalectomie chez un sujet jeune présentant de graves complications tardives du diabète.

En 1954, WORTHAM et HAERSTREAM rapportent les résultats de sept surrénalectomies bilatérales après une observation de dix à quatorze mois. Ils auraient constaté une diminution des besoins en insuline et une stabilisation du diabète. Une thérapeutique hormonale de substitution par la cortisone est évidemment indispensable.

DARDENNE a noté toutes les surrénalectomies pratiquées pour rétinopathie diabétique depuis le cas de GREEN. Sur onze sujets opérés, il y a eu deux morts, une aggravation, trois améliorations et cinq cas stationnaires. Après l'intervention, les risques d'insuffisance cortico-surrénale sont graves et parfois mortels ce qui, à notre avis, contre indique toujours, actuellement, cette technique.

2. — Hypophysectomie.

L'hypophysectomie a été pratiquée en 1956 par LUFT et ses collaborateurs. Depuis, 71 rétinopathies ont été traités par cette méthode et par différents auteurs. Sur ces 71 cas, il est rapporté : 27 améliorations, 24 décès (34 %), 17 cas sans changements et 5 aggravations. La publication la plus récente, comprise dans les résultats précédents, est celle de HERNBERG. BJORKESTEN et VANNAS. Dix malades atteints d'un diabète du type juvénile et présentant une néphropathie et une rétinopathie avancée ont été hypophysectomisés. L'un d'eux est mort trois mois après d'un abcès du cerveau. Les autres ont été suivis pendant une période allant de quatre mois à trois ans. Après l'intervention, on observe, suivant les malades, un épisode d'hypoglycémie, des crises d'épilepsie, des manifestations allergiques, un hypokaliémie et, dans un cas, un épisode de diabète insipide. La thérapeutique hormonale de substitution comprend cortisone, extraits thyroïdiens et hormones sexuelles. Dans huit cas, le nerf optique correspondant à l'œil le plus touché qui était presque aveugle, a été sectionné pour faciliter l'abord chirurgical et permettre une hypophysectomie plus correcte.

Selon ces auteurs, les doses d'insuline ont pu être diminuées d'au moins 50 %.

La vision de l'œil le moins atteint est restée inchangée ou bien s'est légèrement améliorée dans sept cas. Dans trois cas, elle a été diminuée par des hémorragies ou par des complications infectieuses.

Ces auteurs pensent que l'hypophysectomie freine l'évolution de la rétinopathie en diminuant la tendance aux hémorragies et à la prolifération.

Des micro-anévrysmes, des exsudats et surtout des néovaisseaux auraient disparu, ce qui montrerait l'action de cette méthode de traitement sur les lésions vasculaires.

Les expériences de LUFT et IKKOS en 1958 pourraient expliquer cette action favorable de l'hypophysectomie. Chez trois malades qui avaient subi cette intervention quatre ans

auparavant, ces auteurs administrent de l'hormone hypophysaire de croissance purifiée à la dose de 10 mg par jour. Il se produit aussitôt une aggravation nette du diabète se traduisant pas une augmentation de la glycosurie et de l'acétonurie. L'administration d'hormone somatotrope doit être interrompue au bout de trente-six heures. Cette hormone pourrait donc être responsable de l'action diabétogène de l'hypophyse. Son mécanisme d'action est encore à l'étude. Il pourrait être direct par inhibition des enzymes de la glycolyse ou indirect par le déclenchement de la sécrétion de glucagon, hormone très hyperglycémiante secrétée par les cellules alpha du pancréas.

La destruction de l'hypophyse a pu également être réalisée par irradiation ou par injection de produits radioactifs.

Récemment, en 1961, FIELD et ses collaborateurs ont traité trois malades (et ensuite six nouveaux cas) par section du pédicule hypophysaire. Cette opération serait moins délicate que l'ablation de l'hypophyse et donnerait les mêmes résultats.

Les auteurs précisent d'abord les critères qu'ils ont retenus pour le choix des malades susceptibles de bénéficier de l'intervention.

Il s'agit de sujets présentant des lésions rétiniennes graves mais non irréversibles. Ceux qui ont des lésions maculaires importantes, un décollement rétinien ou une rétinite proliférante parvenue au stade de fibrose irréversible, sont éliminés. L'intervention n'est pas indiquée quand on décèle une néphropathie grave, une insuffisance cardiaque, des troubles vasculaires périphériques ou une affection neurologique. Il faut enfin que les traitement médicaux bien conduits et surveillés n'aient pas empêché l'évolution de la rétinopathie.

Les trois malades opérés présentaient une forme hémorragique à évolution rapide et de très mauvais pronostic. D'après leurs auteurs, les effets se manifestent rapidement après l'intervention. Les plus remarquables consistent en une résorption des hémorragies et en une disparition progres-

sive des néo-vaisseaux. En quelques semaines, l'éclaircissement du vitré serait complet.

Dans la période post-opératoire, un diabète insipide transitoire et une insuffisance hypophysaire antérieure apparaissent dans tous les cas mais les auteurs ne considèrent pas ces complications comme graves.

Ces rapides améliorations leur suggèrent qu'un facteur humoral d'origine hypophysaire ou hypothalamique pourrait jouer un rôle dans la génèse de la rétinopathie.

L'ablation, la destruction de l'hypophyse et la section du pédiculaire hypophysaire nous aparaissent apporter des éléments intéressants à la recherche d'une solution au problème de la rétinopathie diabétique ; mais les indications sont très limitées et cette méthode reste dans le cadre de recherches expérimentales. De plus, malgré ces améliorations techniques, le risque vital qu'elles comportent nous paraît également une contre-indication, à l'heure actuelle.

3. — Hormone sexuelle.

On ne connaît pas de substances susceptibles de s'opposer à la sécrétion de l'hormone somatotrope. Cependant, dans l'espoir de freiner l'activité hypophysaire dans son ensemble, on a utilisé les hormones sexuelles dont la sécrétion est sous le contrôle des stimulines.

On pouvait ainsi éviter des interventions chirurgicales aussi graves que la surrénalectomie et l'hypophysectomie et traiter beaucoup plus de cas.

Saskin et ses collaborateurs ont été les premiers à traiter systématiquement la rétinopathie par des injections de testostérone et d'œstradiol. Ils ont fait état de résultats qui permettaient un certain espoir.

Dardenne a traité pendant plusieurs années trente-neuf malades en injectant tous les jours 100 mg. de testotérone et 5 mg. d'œstradiol. Après une observation de trois à cinq

ans avec rétinographies à intervalles réguliers, cet auteur n'aurait pas observé d'amélioration.

FERRET a pensé que les œstrogènes seraient plus intéressants à cause de leur action lipotrope utile dans la sclérose artérielle et de leur action favorable dans les cas d'obésité androïde qui sont fréquents chez les diabétiques âgés. Dans sept cas de rétinopathie il a simplement ajouté au traitement antérieurement suivi par les malades un à cinq mg. de dihydroxy-diphényl-hexadiène (Dienestral Fraysse). Il rapporte une régression des lésions rétiniennes mais ce serait surtout l'équilibre du diabète qui aurait été amélioré.

Les recherches sont récentes et toute conclusion sur l'utilisation des hormones sexuelles dans la rétinopathie diabétique serait prématurée.

Cependant, dans l'ensemble, les observations faites jusqu'à ce jour sont loin d'être encourageantes.

VI -- Anabolisants protidiques.

Les androgènes ont l'inconvénient de provoquer chez la femme une virilisation.

D'autre part, il n'est pas sûr que, dans la thérapeutique par les hormones sexuelles, l'action inhibitrice soit essentielle. Ces hormones ont aussi la propriété de s'opposer à l'action catabolique de la cortisone sur les protéines.

Ces remarques ont conduit à l'essai des anabolisants protidiques de synthèse qui auraient également une action inhibitrice sur l'hypophyse mais dont l'action anabolisante sur les protéines est bien supérieure, alors que l'action hormonale sexuelle est très réduite.

La première tentative est publiée par VALK en 1959. Dans douze cas, tous des femmes, cet auteur injecte par voie intramusculaire, 25 mg. par semaine de phényl propionate de 19 norandrostènolone (Durabolin des Laboratoires de l'Endo-

pancrine). Il classe les lésions rétiniennes suivant le schéma évolutif de Scott légèrement modifié et les repère grâce à une division en secteur de la rétine et par quelques photographies.

Après trois mois de traitement Valk aurait constaté une nette amélioration représentée par une résorption de nombreux exsudats et hémorragies.

Jugeant intéressants les résultats obtenus par Valk, Norkov, en 1960, traite par le Durabolin sept cas de rétinopathie diabétique dont cinq modérées et les deux autres proliférantes.

Le traitement comportant 25 à 50 mg. du produit chaque semaine pendant six mois n'a pas entraîné de changements appréciables dans les examens pratiqués (glycémie, glycosurie, électrolytes du sérum, électrophorèse, cholestérolémie, excrétion des dix-sept hydroxycorticoïdes). Il n'a pas été nécessaire de modifier les doses d'insuline ni la diétique prescrites avant le traitement.

Norkov rapporte les résultats suivants :

Trois cas sans modification ;

Quatre aggravations, notamment les deux rétinopathies proliférantes.

Les malades ont été à nouveau examinés après être restés sans traitement pendant une période allant de trois à six mois. Chez six malades l'évolution s'est poursuivie comme pendant le traitement. Dans un cas, la rétinopathie, qui était demeurée stationnaire pendant le traitement, s'est aggravée pendant cette période de contrôle. Malgré une reprise de la thérapeutique pendant six mois, l'aggravation s'est poursuivie.

En conclusion, Norkov considère que, chez ce petit nombre de malades le Durabolin n'a eu aucun effet sur la rétinopathie. Les effets observés par Walk ne sont donc pas confirmés par cet auteur.

Par conséquent l'action du Durabolin n'est pas encore bien établie et les essais doivent être poursuivis pour faire la part

de la thérapeutique dans les améliorations rapportées par certains auteurs.

Il en est de même pour les autres anabolisants protidiques notamment pour le Dianabol essayé par BEURET.

VII — Traitements locaux et autres thérapeutiques.

L'instillation dans la conjonctive d'extraits d'hormone mélanophore du lobe intermédiaire de l'hypothyse a été essayée en 1949 par MUSSIO dans vingt-deux cas de rétinopathie. On prêtait à cette hormone une action stimulante sur la rétine. Mais les améliorations rapportées semblent n'être que subjectives.

Lijo PAVJA pratiqua, pour la première fois, en 1955, des injections de cortisone dans l'espace rétro-bulbaire, dans un cas de rétino exsudative. Dans les formes à prédominance hémorragique il préconise de remplacer les dérivés cortisoniques par l'alphachymotrypsine. .

Plus récemment, dans les stades tardifs de rétinite proliférante il utilise une préparation d'hormones et d'enzymes (androgènes et œstrogènes hyaluronidase, phosphatose acide).

Depuis 1955 l'auteur a traité trente-deux malades. Il rapporte une amélioration fréquente de l'acuité visuelle et souligne l'inocuité et la très bonne tolérance des produits.

A la suite des travaux de L. PAVIA concernant l'action favorables d'injections rétrobulbaires de dérivés cortisoniques, PERROT traite six cas de rétinopathie par cette méthode. Il pratique pendant dix semaines une injection hebdomadaire de 12,5 mg. de phosphate de delta hydro-cortisone dissoute dans 1,5 cm^3 de soluté isotonique de CINa et 0,4 cm^3 de novocaïne à 1 %. Ce traitement serait indiqué dans les rétinopathies non proliférantes et n'ayant pas entraîné la cécité. En ufilisant localement les dérivés cortisoniques, ces auteurs espéraient favoriser la résorption des exsudats et diminuer les dépôts vasculaires lipoprotéiques.

Sur six cas, PERROT note : deux améliorations, un échec, trois cas douteux. Les améliorations ophtalmologiques porteraient principalement sur les exsudats.

Ces résultats ne permettent pas de conclusion nette car ils diffèrent des statistiques de Lijo PAVIA.

En 1939, TRUEMAN et ses collaborateurs sont les premiers à traiter par roentgenthérapie une grande série de trente-quatre malades atteints de rétinopathie proliférante.

Pour cinquante-deux yeux ayant reçu, approximativement, une dose totale de 2.400 r., ils notent les egets suivants :

Dix-sept, (soit 33 %) améliorations (dégénérescence des néo-vaisseaux) ;

Douze, (soit 22 %) améliorations légères ;

Seize, (soit 31 %) sans changement ;

Sept, (soit 13 %) aggravations.

Ces résultats étant basés sur la comparaison de l'image du fond d'œil et de l'acuité visuelle avant le traitement et après une période d'observation allant de un à vingt-neuf mois.

De 1951 à 1957 LARSEN a essayé la roengenthérapie suivant la méthode des auteurs précédents. Pour éviter l'irradiation du segment antérieur de l'œil un champ orbitaire postéro-latéral est utilisé. La dose quotidienne est de 200 r (air) pendant cinq à quinze jours.

Dans une première série de vingt-trois cas de rétinopathie proliférantes, l'auteur pense que les résultats ne permettent pas de se prononcer sur la valeur de ce traitement. Dans une deuxième série, sur vingt-sept malades, 13 ont reçu une dose totale de 1.600 r et les deux yeux ont été traités.

Pour les autres, connus seulement du radiologue, l'irradiation était simulée. Cela a permis ensuite un contrôle.

Résultats après une observation de vingt-et-un mois :

	Malades traités	Non traités
Amélioration :	20 %	32 %
Sans changement	28 %	25 %
Aggravation	52 %	43 %

On le voit, il y a très peu de différence entre les deux catégories. Pour LARSEN le traitement par les rayons X ne paraît avoir aucune action favorable dans l'évolution de la rétinopathie proliférante.

Devant un problème aussi grave que celui du traitement de la rétinopathie diabétique nous avons essayé de ne négliger aucune tentative.

Le traitement général du diabète et un bon contrôle de la glycémie sont toujours nécessaires ; mais on est obligé de reconnaître que l'évolution de la rétinopathie est bien souvent indépendante du contexte clinique.

L'utilisation du fructose n'a pas donné les résultats escomptés. On avait supposé que ce sucre pouvait être métabolisé sans que l'insuline soit nécessaire. Or, il est très probable que, dans le catabolisme glucidique, ses dérivés sont communs avec ceux du glucose. Il contribue donc à l'élévation glycémique.

Il est en général reconnu que si la vitamine P a quelque action sur la fragilité capillaire par contre elle n'a pas donné de bons résultats dans la rétinopathie. L'augmentation du taux de l'excrétion urinaire de vitamine B 12 est considérée comme secondaire à un hypercorticisme.

Les recherches qui paraissent les plus intéressantes portent sur les troubles du métabolisme lipo-protéique et sur les facteurs endocriniens de la rétinopathie. Mais leurs applications thérapeutiques sont récentes et les résultats obtenus demanderont à être vérifiés par de nouveaux essais.

Certaines, comme l'hypophysectomie, étant donné leur gravité et les complications post opératoires, voient leurs indications très limitées.

Presque toutes sont à un stade expérimental et il n'est pas encore possible de donner des conclusions valables.

CHAPITRE IV

Essai de traitement de la rétinopathie diabétique par diathermie transclérale.

L'augmentation de la fréquence de la rétinopathie diabétique et sa gravité exigent l'étude sérieuse de toute nouvelle thérapeutique proposée.

C'est pourquoi il nous paraît intéressant de rapporter les essais de traitement par diathermie transclérale effectués par AMALRIC et par d'autres auteurs et qui ont donné des résultats très encourageants. Certes, les thérapeutiques locales doivent surtout leur intérêt à l'échec des autres traitements que certains auteurs avaient présenté comme étant pathogéniques.

Pour le moment, l'état actuel des recherches métaboliques et génétiques nous semble loin de permettre une thérapeutique pathogénique. En attendant, rien ne doit être négligé de ce qui pourrait avoir une action favorable sur l'évolution de la rétinopathie.

Nous avons vu que NETTLESHIP avait considéré à tort la rétinite proliférante comme une croissance des vaisseaux choroïdiens vers la rétine et le vitré. EHLERS rapporte que VERHOEFF avait suggéré de créer une telle communication chorio-rétinienne dans le but d'améliorer la circulation sanguine vers la rétine insuffisamment nourrie. Cette proposition de VERHOEFF est resté, semble-t-il, sans conclusion thérapeutique car nous n'avons trouvé aucune publication de cet auteur sur ce sujet.

A la suite de certains faits depuis longtemps connus mais que nous allons brièvement rappeler, AMALRIC a été amené, au début de 1959, à pratiquer chez quelques malades, une diathermie légère des régions choroïdiennes temporales supérieure et inférieure pour provoquer une lésion choriorétinienne traumatique, discuter et étudier le comportement de la rétinopathie dans les mois suivants.

Cet essai se basait sur des considérations cliniques et anatomiques.

En effet, cliniquement, il est admis depuis longtemps qu'il existe une différence d'évolution de la rétinopathie diabétique suivant l'état antérieur de la chorio-rétine. M^me^ BALAVOINE, dans le livre mémorial de FRANCESCHETTI, signale le cas de myopie forte monolatérale où la différence évolutive est considérable d'un œil à l'autre.

Confirmant ce travail, AMALRIC a présenté dans la discussion du rapport de BABEL à la Société Suisse à Zurich, trois observations de myopie forte monolatérale dans lesquelles l'aspect du fond d'œil variait également d'un œil à l'autre. Du côté emmétrope, on observait une rétinopathie hémorragique et exsudative grave ayant déterminé une cécité pratique. L'œil myope, cependant, conservait une vision utile, les lésions n'étant le fait que du processus de choroïdose.

Pour expliquer ces faits cliniques, on pouvait se demander si les lésions chorio rétiniennes graves ne constituaient pas une protection contre la rétinopathie diabétique.

Anatoniquement, il est d'ailleurs curieux de constater le peu de place qu'occupent les lésions de la choroïde dans les descriptions de la maladie. ALAERTS signale simplement la rareté de leur traduction clinique. ASTHON et FRIEDENWALD soulignent que les modifications des capillaires sont limitées à la rétine. ASHTON reconnaît l'absence de spécificité des lésions des chorio-capillaires qui n'évoquent en rien les lésions observées au niveau de la rétine. FRIEDENWALD a observé un anévrysme capillaire dans l'iris, mais pas dans la choroïde. Seul, à notre connaissance, THIEL a noté des modifications pathologiques au niveau des vaisseaux choroïdiens mais il ne s'étend pas sur leur caractère spécifique.

Pour vérifier l'influence que pouvait avoir une lésion chorio-rétinienne étendue mais discrète sur l'évolution du processus rétinopathique, AMALRIC décida d'utiliser la diathermie transclérale. Son application s'effectuait initialement sur des secteurs assez larges de la périphérie rétinienne. Nous décrirons tout d'abord la technique utilisée initialement.

Après ouverture de la conjonctive entre, d'une part, les muscles droit supérieur et droit externe et, d'autre part, les muscles droit inférieur et droit externe, la sclère est dégagée aux ciseaux dans ces deux zones temporales. Grâce à l'écarteur de SEDAN, on visualise correctement ces deux secteurs. Eventuellement, on peut, par traction au crochet, obtenir une visualisation plus complète. Si possible, dans le voisinage du droit supérieur, on repère l'orifice d'émergence de la veine vortiqueuse. Il semble, en effet, utile d'éviter de la cautériser par une application aveugle. Au début, les points diathermiques réunis couvraient une zone d'environ 2 cm^2 dans chaque secteur. Depuis, AMALRIC a préféré effectuer plusieurs points séparés, car il faut noter que ces secteurs correspondent à des zones importantes de confluence vasculaire, surtout dans la région comprise entre veine vortiqueuse et papille.

Ceci est particulièrement net si on examine les préparations du réseau choroïdien injecté au néoprène réalisées par ASHTON. Par contre, la densité vasculaire est bien plus réduite entre l'extrême périphérie et la zone de confluence. Au moment de l'application d'un courant diathermique de faible intensité, on observe au niveau du fond d'œil la réaction œdémateuse chorio-rétinienne. Il faut chercher surtout à éviter des lésions destructives graves. Avec notre appareil, nous réglons l'intensité sur 40 à 60 mA. Mais, même avec les doses actuellement utilisées, la réaction chorio-rétinienne est immédiate.

Cette intervention, d'une grande simplicité technique, n'a entraîné jusqu'à ce jour aucune complication post-opératoire. En particulier, AMALRIC, pour sa part, n'a pas noté d'hypertonie secondaire. La cicatrisation se produit rapidement et sans incident sous antibiotiques.

Signalons toutefois que HUGONNIER a constaté une crise glaucomateuse. Dans les cas d'AMALRIC et d'HERVOUET cette complication ne s'est jamais produite.

Au bout de quelques semaines, une cicatrice pigmentée, plus ou moins confluente apparaît à la périphérie. Il est possible de distinguer dans son voisinage la présence d'une circulation choroïdienne profonde ; certains gros vaisseaux étant toujours habités. Dans un cas datant de deux ans, on pouvait observer une série d'arcades périphériques anastomosées par endroit avec le réseau rétinien sous-jacent.

AMALRIC est intervenu sur les deux secteurs temporaux supérieur et inférieur pour créer une zone de chorio-rétinite traumatique avoisinant la macula et aussi parce que l'on sait que le secteur temporal correspond à la plus grande densité vasculaire.

HERVOUET, pour sa part, est intervenu sur le secteur temporal supérieur et le secteur nasal supérieur. Il semble cependant logique d'admettre qu'il n'y a aucune contre-indication à intervenir dans le temps à plusieurs reprises au niveau des

quatre secteurs rétiniens temporaux et nasaux. Nous reviendrons plus loin sur les nouvelles technques adoptées récemment par AMALRIC.

Afin d'être sûr de ne provoquer aucune aggravation de l'état visuel des malades, les deux premiers cas traités en 1959 concernaient des malades ayant déjà perdu toute vision centrale par confluence au niveau de la macula de très gros exsudats cotonneux organisés et dont la rétinopathie évoluait de façon rapide et inexorable depuis trois ans environ.

OBSERVATION I. — Mme Marie-Louise I..., 67 ans, diabétique ancienne depuis vingt ans, très indocile dans son régime et son traitement : glycémie : matin, 1,90, soir, 2,40 ; glycosurie : 18 grammes ; pas d'albumine ; pas d'acétone.

Lorsque nous la voyons pour la première fois en février 1960, elle accuse une baisse de l'acuité visuelle très marquée V 0,1 à l'œil droit et V 0,3 non améliorable à l'œil gauche.

Fond d'œil : rétinopathie diabétique exsudative et hémorragique très marquée aux deux yeux, mais surtout prédominant à l'œil droit.

L'examen oculaire est par ailleurs normal. Pas d'atteinte du segment antérieur, pas de rubéosis iridis.

Intervention en mars 1960. Œil droit.

L'étude des rétinographies depuis cette date nous permet d'analyser les modifications successives des lésions maculaires centrales de cet œil.

Sur la première rétinographie on note surtout une importante masse exsudative en feuille de trèfle constituée de très gros exsudats arrondis et très denses. Par ailleurs, nombreux petits exsudats ponctués, certains affectant une forme annulaire.

Le premier cliché réalisé un mois après l'intervention donne l'impression d'une aggravation du processus : la plage exsudative semble au moins aussi étendue ; les bords se sont frangés. En fait, ce gros exsudat commence à se fragmenter par son bord et cette allure va s'affirmer sur le cliché suivant pris un mois plus tard où l'on remarque une nette diminution de la zone exsudative dense centrale et une atténuation très

marquée de la partie inférieure exsudative. L'anneau inter-papillo-maculaire commence à s'atténuer ; toutefois, il existe certaines tâches hémorragiques en flammèche qui n'apparaissaient pas sur le premier cliché.

Sur le quatrième cliché, en juin 1960, la régression devient de plus en plus nette. Il n'est plus possible de distinguer les trois lobes exsudatifs centraux tout étant réuni dans une zone beaucoup plus étroite.

Le 25 juin, accentuation de la régression. Disparition à la partie supérieure du petit anneau inter-papillo-maculaire.

Le 20 juillet 1960, il ne persiste plus qu'une petite exsudation centrale avec quelques points disséminés tout autour.

Depuis cette époque, nous devons reconnaître qu'il ne s'est pas produit une disparition complète des lésions exsudatives. Pas d'aggravation toutefois ; l'exsudation dense centrale a pris une teinte blanchâtre fibreuse qui évoque un aspect cicatriciel plutôt que granulo-graisseux. Il y a tout lieu de penser que cette lésion persistera semblablement ; l'acuité visuelle de cet œil est égale à 0,1.

Les lésions exsudatives de l'œil gauche bien moins importantes en mars 1960 se sont aggravées depuis cette époque et l'acuité visuelle de cet œil est égale à environ 2/10.

Au point de vue général, l'état de cette malade continue à être satisfaisant ; mais les variations de la glycémie entre 1,5 g et 2,5 g sont fréquentes, car elle suit toujours très imparfaitement son régime et ne fait pratiquement aucun traitement.

OBSERVATION II. — M. Raymond C..., 60 ans, présente un diabète évoluant depuis quinze ans environ, traité au début par l'Insuline et depuis trois ans par le Glucidoral. Malgré cela les glycémies varient de façon considérable et à certaines époques dépassent 3 grammes.

Nous le voyons pour la première fois en 1957 où l'on constate déjà de nompreuses micro-hémorragies et de petits exsudats. L'acuité visuelle est de 10/10 aux deux yeux sans correction.

Nous le revoyons en novembre 1960 pour une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche. Au niveau du fond d'œil il existe un petit agglomérat exsudatif intéressant la région maculaire et para-maculaire. L'acuité visuelle de cet œil est de 0,4.

Intervention le 28 novembre 1960 : diathermo-coagulation temporale supérieure et temporale inférieure.

Un mois plus tard, en janvier 1961, la première rétinographie objective déjà un début de fragmentation de l'exsudat maculaire avec faible, mais nette diminution de taille.

De mois en mois, pendant les quatre mois suivants, l'exsudation maculaire régresse considérablement et permet de constater la quasi disparition de toute lésion exsudative.

L'acuité visuelle de cet œil est remontée à 0,9.

Le diabète de ce malade présente actuellement un équilibre plus correct malgré les variations de la glycémie entre 1,5 g et 2,5 g. Chez ce malade, pas de contexte vasculaire : cholestérol, 2,25 g ; constantes lipidiques normales.

En résumé, en cinq mois environ, on a assisté à la régression de l'exsudat de petite taille et on a pu obtenir une amélioration nette de l'acuité visuelle.

OBSERVATION III. — Mme Maria C..., 70 ans, examinée pour la première fois le 22 octobre 1959 présente un diabète ancien diagnostiqué depuis vingt ans et bien équilibré par le régime et l'insulinothérapie. Au cours de notre premier examen : œil droit, vision quantitative, cataracte totale, bonne projection lumineuse ; œil gauche, V 0,1, rétinopathie diabétique exsudative importante formant une couronne maculaire et sus-maculaire.

A cette date, en décembre 1959, intervention pour sa cataracte de l'œil droit avec résultats favorables : V 0,5 après correction. Le fond d'œil permet de constater du côté droit une rétinopathie diabétique stade I avec micro-anévrysmes et hémorragies, très légère réaction exsudative. Insensiblement, en 1960, la vision de cet œil opéré va baisser par suite de l'apparition d'une rétinopathie hémorragique grave.

En septembre 1960, nous décidons d'opérer l'œil gauche (non aphaque). A cette époque, le fond d'œil permet de souligner l'importance et l'étendue de très grosses lésions exsudatives.

Le 12 octobre 1960, un mois après l'intervention, il s'est déjà produit une nette régression des exsudats granulo-graisseux.

Le 22 décembre 1960, la fragmentation s'accentue et le 1er février 1961, seul persiste le gros exsudat inférieur.

Enfin, le 10 avril 1961, disparition à peu près totale de toute la lésion exsudative et hémorragique. La malade accuse une amélioration de l'acuité visuelle à 0,3 de cet œil. Pendant la même période l'évolution de la rétinopathie de l'œil aphaque s'est aggravée et l'acuité visuelle de cet œil est égale à 0.1 faible.

OBSERVATION IV. — Mme Conception Z..., diabète évoluant depuis douze ans. Rétinopathie exsudative et hémorragique, stade I.

Diathermo-coagulation temporale supérieure et inférieure en novembre 1959.

Régression totale en janvier 1960 de tous les éléments exsudatifs et hémorragiques.

Un an et demi plus tard, le fond d'œil reste normal.

OBSERVATION V. — Mme Louise G..., 67 ans, diabète ancien évoluant depuis quinze ans avec baisse marquée de l'acuité visuelle depuis deux ans. Œil droit : V 5/10, rétinopathie diabétique, stade III, avec nombreuses hémorragies disséminées sur tout le fond d'œil ; quelques exsudats péripapillaires. Œil gauche : V 1/20 ; rétinite proliférante à point de départ papillaire ; exsudation maculaire en touffe.

Diathermie transclérale amenant les mois suivants une régression de l'exsudation maculaire. Par contre, aggravation notable de la rétinite proliférante. Hémorragie du vitré.

Actuellement, œil gauche, vision quantitative. L'œil droit conserve une acuité visuelle très faible.

OBSERVATION VI. — M. Louis B..., diabétique depuis dix ans, avec grosses variations de la glycémie au cours des premières années. La rétinopathie hémorragique constatée dès 1958 aboutit rapidement à un tableau de rétinite proliférante, à la quasi cécité bilatérale.

Une diathermie-transclérale pratiquée en 1959 n'entraîne aucun résultat le sujet conservant toujours une acuité visuelle presque nulle.

OBSERVATION VII. — Mme Marie A..., 64 ans, diabète connu depuis dix ans toujours bien équilibré par le glucidoral avec glycémie autour de 1,20 g et 1,50 g. Rétinopathie exsudative : œil gauche, peu marquée, mais son siège maculaire explique une acuité visuelle de 1/20 environ ; œil droit, lésions moins prononcées. Intervention : V 4/10.

Revient un mois de demi plus tard et on note déjà une amélioration de l'exsudation maculaire qui est plus discrète et plus éparse.

Perdue de vue depuis cette époque, nous la revoyons au début d'avril et nous apprenons qu'à la suite d'une hystérectomie totale

subie en décembre 1960, l'acuité visuelle de cet œil a encore baissé. En effet, il existe de très nombreux exsudats péri-vasculaires différents des premières lésions.

Ce cas nous paraît intéressant, car il est certain que l'hystérectomie a amené chez cette malade une très grosse aggravation des lésions rétinopathiques en voie d'amélioration.

OBSERVATION VIII. — Mlle Suzanne L..., 73 ans, présente depuis quatorze ans un diabète bien équilibré. Baisse de la vision depuis trois ans environ. Antécédents héréditaires: mère diabétique. Très grosses lésions à prédominance exsudative bilatérales disséminées sur tout le fond d'œil, mais surtout dans la région maculaire.

Diathermie transclérale en novembre 1960.

Depuis cette époque, modification des exsudats qui ont tendance à confluer au niveau de la région maculaire. Aucune amélioration, et même aggravation légère.

OBSERVATION IX. — M. Marius G..., 65 ans, présentait une rétinopathie diabétique hémorragique avec poussées hémorragiques fréquentes. Grosses lésions maculaires et périveineuses. L'équilibre glycémique était pourtant relativement satisfaisant entre 1,5 et 1,70 g. La baisse très marquée de l'acuité visuelle de l'œil droit à 0,1 coïncide avec une très grosse lésion centrale.

Opéré à deux reprises : pour l'œil droit le 31 mars 1959 et pour l'œil gauche le 21 octobre 1959, il se produit progressivement une régression des éléments exsudatifs des deux yeux, mais avec formation à l'œil droit d'un voile de rétinite proliférante péri-vasculaire. Actuellement, deux ans plus tard, l'état se maintient sans modifications. L'acuité visuelle est toujours égale à 1/20. Avec un recul de deux ans, on peut constater l'arrêt complet des poussées hémorragiques qui se produisaient auparavant très fréquemment. L'intervention sur l'œil gauche a produit également une régression des exsudats comme le montrent les clichés. Le délai de disparition des lésions exsudatives est à peu près comparable aux deux yeux.

OBSERVATION X. — Mme Léa A..., 60 ans, diabète diagnostiqué depuis vingt ans. Rétinopathie stade I à l'œil droit, stade III à l'œil gauche, avec gros exsudats maculaires en mars 1959, au moment de l'intervention pour l'œil droit.

Dans les mois suivants, progressivement, régression de ces altérations. Depuis janvier 1960, la régression continue à

s'opérer et il n'existe plus à l'heure actuelle que de très légères lésions blanches maculaires. L'aspect n'évoque plus un exsudat, mais plutôt une cicatrice fibreuse. L'acuité visuelle est toujours égale à 1/20. Cependant, nettoyage à peu près complet des lésions.

Depuis ces publications nous savons que, dans de nombreux centres, des essais comparables ont été entrepris sur une grande échelle en particulier à la clinique ophtalmologique universitaire de Munich, à la Retinal Foundation de Boston et dans plusieurs grands services du continent américain.

La première communication est celle d'HERVOUET (Société Ophtalmologique de l'Ouest, Nantes, 1er avril 1962 - Conférence à la Société Ophtalmologique du Nord, Lille, 11 mars 1962). Nous y relevons les deux observations suivantes :

— Dans un cas il s'agissait d'une jeune de trente-deux ans qui présentait une acuité visuelle inférieure à 1/10. Trois mois après diathermo-coagulation surface des secteurs supérieurs nasaux et temporaux il avait 2 à 3/10 des deux côtés.

— Le deuxième cas est encore plus étonnant. Il s'agissait d'un industriel de cinquante ans pratiquement aveugle depuis trois ans et qui se conduisait à peine. Quarante-huit heures après la même intervention pratiquée des deux côtés, le malade déclara à HERVOUET qu'il le voyait presque normalement. Quelques jours après il pouvait relire. Deux mois après, l'un des deux yeux qui avait récupéré était redevenu comme auparavant. mais l'autre présentait 5 à 6/10. La présence de sang dans le vitré, d'ailleurs antérieure à l'intervention, rendait le fond d'œil difficilement éclairable.

HERVOUET souligne qu'il n'avait jamais observé de telles améliorations.

Des observations faites jusqu'à ce jour on peut déjà dégager quelques indications pratiques :

1°) La diathermie est particulièrement utile dans les rétinopathies exsudatives maculaires dès l'apparition des troubles métamorphopiques ou d'une baisse de l'acuité visuelle accompagnant l'infiltration granulo graisseuse de la région maculaire. Dans les formes exsudatives anciennes avec de très gros exsudats des régressions spectaculaires peuvent se produire mais l'acuité visuelle est rarement modifiée.

Il semble donc intéressant d'appliquer cette méthode très tôt pour protéger la vision centrale.

2°) Si la régression exsudative semble un fait bien acquis il n'en est pas de même pour les lésions hémorragiques. Dans certains cas les micro-hémorragies disparaissent également mais on voit parfois de nouvelles hémorragies se produirent. Ceci ne présente aucun caractère de gravité dans les formes où l'élément exsudatif prédomine. Le problème est tout à fait différent dans les formes à nette prédominance hémorragique. Nous avons déjà souligné le fait que ces formes évoluent bien souvent vers la néo-vascularisation, la rétinite proliférante et le glaucome hémorragique.

Dans tous les cas où l'élément hémorragique prédomine la diathermie semble totalement contre indiquée.

3°) Amalric a également appliqué cette méthode dans un cas de rétinite centrale exsudative sans étiologie précise, mais s'apparentant aux dégénérescences rétiniennes type Junius Khunt. La diathermie n'a apporté ni amélioration ni aggravation et les clichés pris à six mois d'intervalle révèlent un aspect absolument comparable.

Perspectives

Il n'est pas douteux que la diathermie transclérale ne constitue pas la thérapeutique propre à résoudre le problème de la rétinopathie diabétique. Mais dans l'ignorance où nous nous trouvons toujours de la cause exacte de cette affection et devant l'insuccès renouvelé de toutes les méthodes proposées, il était logique de poursuivre des essais inoffensifs pour l'œil et souvent utiles dans les résultats.

Toutefois, comme nous venons de le voir, toute rétinopathie diabétique ne pouvait être justiciable de cette méthode.

Les premiers résultats obtenus ont déjà fait naître des discussions qui ont permis à AMALRIC de confronter ses idées avec des confrères particulièrement compétents sur ce sujet. Il fallait savoir en premier lieu si les anastomoses chorio-rétiniennes pouvaient être considérées comme une réalité et, éventuellement, être utilisées en thérapeutique sur une plus grande échelle. Dans ce sens la confirmation apportée à cette hypothèse par les travaux histologiques de KLEIN et ASHTON a permis de modifier quelque peu la technique pour faciliter au maximum la création de ces anastomoses chorio-rétiniennes.

Tout d'abord, expérimentalement, à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, AMALRIC et LESCURE ont procédé sur le chien à des greffes de tissu musculaire au contact de la rétine et ils se proposent de vérifier dans quelques mois les résultats par un examen histologique des globes oculaires. Cependant, on sait déjà que le tissu musculaire du chien est particulièrement fibreux et ne permet pas des comparaisons entièrement valables avec le tissu musculaire humain.

Depuis le mois de décembre 1961 AMALRIC a procédé à une technique différente pour une série de diabétiques présentant des rétinopathies particulièrement graves.

Dans un premier temps le droit supérieur est divisé en deux chefs, chacune des deux extrêmités étant fixée par deux fils à cornée. Un point conjonctival est posé au niveau du droit -supérieur pour permettre une meilleure traction du globe vers le bas. Une résection sclérale en volet de forme carrée est pratiquée en arrière de l'insertion primitive, latéralement et à peu de distance de l'origine de la veine vortiqueuse. Cette résection sclérale est poussée jusqu'à la choroïde qui fait légèrement hernie en bouchon à travers la plaie sclérale. Le chef musculaire correspondant est alors placé au-dessus du bouchon choroïdien et inséré à la partie antérieure de la résection sclérale. Avec l'aiguille à cornée une ponction est pratiquée à travers le muscle jusqu'à la choroïde et la rétine. La sangle musculaire recouvrant la choroïde empêche une grosse issue du vitré. Aussitôt après le volet scléral est refermé sur le muscle. En fin d'intervention la nouvelle insertion du droit supérieur a la forme d'un V dirigé vers l'avant. A cette greffe musculaire on ajoute toujours une diathermie en secteur dans les zones correspondant aux insertions.

Nous ne pouvons. pour l'instant faire état d'examen histologique mais nous pouvons dire qu'aucune complication immédiate grave ne s'est produite. En particulier pas de décollement rétinien secondaire malgré une perforation de la rétine. Cette méthode pourrait donc être envisagée dans d'autres processus dégénératifs rétiniens. PAUFIQUE a cependant obtenu des résultats défavorables en utilisant une méthode semblable dans le traitement de la rétinite pigmentaire.

HERVOUET, pour sa part, ne croit pas à l'intérêt de ces anastomoses chorio-rétiniennes. Même si elles existent à la suite de diathermie il ne croit pas qu'elles puissent remplir une fonction circulatoire bien coordonnée. L'action de la diathermie transclérale est pour lui surtout efficace en raison de la suppression de larges secteurs circulatoires choroïdiens procurant à la zone centrale un apport circulatoire accru.

Nous reviendrons sur l'hypothèse d'HERVOUET ultérieurement, mais nous tenons malgré tout à envisager successivement les différentes opinions sur ce problème. C'est, avons-nous dit, VERHOFF qui le premier a envisagé l'hypothèse d'une néovascularisation veineuse post diathermique permettant la régression d'une hémorragie du vitré. Il écrivit d'ailleurs que cette méthode pourrait présenter quelque intérêt dans le traitement de la rétinopathie diabétique; mais nous n'avons pas eu jusqu'à ce jour connaissance de travaux antérieurs au nôtre dans ce domaine. Lijo PAVIA cependant dans un travail sur la diathermie paru en 1935 signale un cas de rétinopathie diabétique où la diathermie, pratiquée au cours d'une opération pour décollement, avait amené une régression des exsudats.

Bertha KLIEN dans son article de *l'American Journal*, apporte la preuve clinique et histologique de la réalité de ces anastomoses au cours des thromboses veineuses à travers la lame de Bruchs fragilisée.

ASHTON dans une lettre à AMALRIC du 19 septembre 1961, déclare : « Ma thèse est que la vascularisation rétinienne est due à la stimulation d'un facteur vaso formatif, produit à partir de la rétine dans des circonstances anoxiques et qu'il est essentiel pour cette substance de s'accumuler localement en quantité suffisante. Il me semble que si vous utilisez une vascularisation de la rétine à partir de la choroïde, vous oxygènerez effectivement la rétine et drainerez la substance vaso-formative accumulée. Ceci est probablement l'explication de vos résultats satisfaisants. J'ai en effet vu des vaisseaux chorio-rétiniens à travers des déchirures de la membrane de BRUCKS dans le pseudo xanthome élastique et aussi dans la dégénérescence disciforme, mais je n'ai jamais eu l'occasion d'étudier des cas traités par la diathermie de la façon que vous décrivez. Cependant, vous pouvez être sûr que des anastomoses choriorétiniennes peuvent se produire ».

Larsen dans sa monographie sur la rétinopathie diabétique montre quelques rétinographies de malades présentant une néovascularisation rétinienne disparaissant spontanément. Sur un cliché, après régression, on a même l'impression que les néovaisseaux se dirigent vers la choroïde. A notre question sur le problème de ces anastomoses choriorétiniennes périphériques, Larsen répondait : « Nous avons trouvé que la formation spontanée d'anastomoses choriorétiniennes pouvait être la cause de régression spontanée chez quelques patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante.

Histologiquement, il ne nous a malheureusement pas été possible de confirmer cette théorie.

...Il est possible que la diathermie transclérale puisse être la méthode de choix dans des cas sélectionnés avec exsudats extensifs ou rétinite proliférante ; mais je pense seulement qu'elle ne peut être utilisée chez les malades sans néphropathie ou sclérose des vaisseaux avancées ».

Meyer, Schwickerat, Mme Olga Ferrer, Moura Brazil ont appliqué la méthode de la photo-coagulation sur des lésions micro-anévrysmales.

Meyer Schwickerat nous a signalé les résultats favorables qu'il avait obtenu sur la régression des exsudats par cautérisation directe de certains micro-anévrysmes ; mais ceci à priori semble différent de notre méthode s'appliquant en des points très éloignés des classiques lésions de la région papillo-maculaire. L'intérêt de la néovascularisation choroïdienne dans la zone correspondant à l'émergence de la vortiqueuse paraît moins évidente à Schepens. Il pense en effet qu'il peut être dangereux de supprimer par diathermie un certain nombre de gros vaisseaux dans cette zone de confluence veineuse. D'après les documents histologiques d'Asthon, il est certain que la zone comprise entre la papille et la vortiqueuse présente un très large réseau de gros troncs dont la destruction pourrait être dangereuse. Aussi, nous a-t-il dit qu'il attachait moins d'intérêt que nous à une action dans cette zone. De plus, il reste à prouver l'efficacité de cette néovas-

cularisation et dans ce domaine il n'est pas douteux que les examens histologiques nous manquent.

Pour ASTHON, la réoxygénation rétinienne qui serait responsable de l'amélioration, laisserait supposer un nouveau réseau artériel. Ceci paraît illusoire pour HERVOUET qui comprend mal l'utilité de cet apport vasculaire quelque peu anarchique.

Pour notre part, nous pensons surtout que, si néovascularisation il y a, elle doit être surtout veineuse et constituer en somme un drainage et non un apport.

SCHEPENS nous signalait l'intérêt qu'il pourrait y avoir à faire une étude avec un appareillage permettant un dosage exact de la diathermie trans-oculaire.

FORGACS, travaillant à Genève dans le service du professeur Franceschetti, a utilisé la diathermie transclérale chez le lapin. Il essayait de confirmer l'impression clinique d'amélioration que cette mothode avait permis d'obtenir chez les malades présentant des hémorragies rétiniennes du vitré. De cet essai, il conclut que ,chez le lapin, la diathermie transclérale a un rôle utile pour la résorption de ces hémorragies. La comparaison avec un lot d'animaux témoins permet de noter une résorption plus rapide des hémorragies chez les animaux diathermisés.

Dans une correspondance personnelle avec AMALRIC, il note que ces essais confirment bien certaines améliorations observées en clinique.

La théorie de FORGACS diffère de la nôtre quant aux causes de cette amélioration. Il pense qu'il existe au niveau du vitré un échange osmotique permettant une meilleure résorption dans les zones correspondant à l'application diathermique.

De toute façon nous pensons que l'action de la diathermie chez les diabétiques doit permettre :

— soit l'oblitération des gros vaisseaux qui saignent afin de stopper si possible un glaucome hémorragique ; par cautérisation de l'artère ciliaire longue et des artères musculaires (technique de Lec, Arato, Weckers) ;

— soit une régression de l'élément exsudatif dans les cas où celui-ci prédomine, par une application temporale supérieure et inférieure comme AMALRIC en a fait l'expérience.

CONCLUSION

Au cours de ce travail nous avons pu d'abord constater l'importance des progrès réalisés récemment dans l'étude de la rétinopathie diabétique.

La précision des examens ophtalmoscopiques et surtout l'application à la rétine des techniques histopathologiques de coloration et d'injection vasculaire ont permis de préciser les différentes lésions (micro-anévrysmes — épaississement de la membrane basale — hémorragies — exsudats — néo-vascularisation — prolifération des nerfs centrifuges) qui par leurs aspects et leur association sont caractéristiques de la rétinopathie diabétique.

Par ailleurs les recherches biochimiques s'attachent à préciser les troubles métaboliques généraux du diabète et ceux qui pourraient intéresser tout particulièrement le tissu rétinien du diabète.

Nous avons été amené à rendre compte de recherches toutes récentes et qui se poursuivent encore actuellement. Par conséquent tous les résultats ne peuvent être présentés pour le moment comme définitifs et nous avons seulement pour but de fixer une phase d'un progrès réel.

L'évolution de la rétinopathie est très variable. Nous avons présenté diverses classifications des lésions basées tantôt sur leur gravité tantôt sur leur succession chronologique et souvent sur ces deux facteurs à la fois.

Mais les éléments vasculaires, hémorragiques et exsudatifs sont intriqués de façon complexe, aussi nous a-t-il paru utile de mettre en évidence deux formes évolutives :

D'une part une rétinopathie à évolution lente, fréquente au cours du diabète tardif pré-sénile. Il s'agit le plus souvent d'une forme surtout exsudative qui paraît susceptible de s'aggraver brusquement après dix ou quinze ans d'évolution à bas bruit.

D'autre part une rétinopathie aigüe, surtout fréquente chez le jeune ou survenant en fin d'évolution de la forme précédente.

Il s'agit :

— soit d'un rubéosis iridis avec glaucome hémorragique ;

— soit d'une prolifération vasculaire interne entraînant hémorragies rétino-vitréennes et décollement rétinien.

Dans le domaine thérapeutique nous avons d'abord examiné la plupart des traitements proposés jusqu'ici. L'insuffisance du traitement général du diabète pour empêcher la constitution des lésions rétiniennes a conduit à de nombreux essais thérapeutiques.

Certains furent des échecs. D'autres qui paraissent intéressants en sont encore à un stade expérimental.

Nous avons pensé contribuer à ces recherches thérapeutiques en rapportant les effets sur la rétinopathie diabétique de la diathermie transclérale.

Dans l'ensemble, les observations rapportées justifient largement la poursuite des essais.

Elles font ressortir, pour le moment, l'utilité de cette méthode dans les formes exsudatives au début.

Pour expliquer les résultats observés par AMALRIC et par d'autres auteurs des hypothèses ont été émises.

Plusieurs auteurs poursuivent les recherches dans ce domaine sur une plus grande échelle. Nous espérons qu'elles continueront à se révéler utiles et apporteront de nouveaux éléments pour une meilleure compréhension de cette affection.

VU : *Le Doyen.*

Pour le Doyen, *L'Assesseur,*

BLANC.

VU et PERMIS D'IMPRIMER.

Toulouse, le 24 septembre 1962

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBA G. — Rétinopathie diabétique et Insuline. *Thèse Méd.* Toulouse. 1954.

2. ALAERTS et SLOSSE. — Complications oculaires du diabète. *Bull. Soc. Belge d'Ophtalm,* 111. I. 1957.

3. ALLEN A. C. — So-called intercapillary glomérulo-sclerosis lesion associated with diabetes mellitus. *Arch. Path.* 32 : 33-51. 1941.

4. AMALRIC. — Essai de traitement de la rétinopathie diabétique exsudative. *Bull. Soc. d'Ophtal. de France.* Année 1960, n°* 5-6. *Annales d'Ocul.* p.178. 1961. Mai-juin 1960.

— La diathermie dans le traitement de la rétinopathie diabétique. *Soc. Opht. Bavaroise Innsbruck,* juin 1961 et *VIIimo Congresso Argentino de Oftalm.* 23 oct. 1961.

5. AMALRIC *et* BESSOU P. — Sur quelques aspects d'oblitération du réseau choroïdien au cours des processus vasculaires. *Bull. Soc. Fr. Ophtal.* 14 mai 1958.

6. AMALRIC, BESSOU et LESCURE. — Nouveaux cas de régression de rétinopathie diabétique exsudative. *Bull. Soc. Fr. Opht.* page 412. 1961.

7. ASHTON. — Discussion on diabetic retinopathy. *Proc. Roy. So. Med.* 44 pages : 747. 1951.

— Arteriolar involment in diabetic rétinopathy. *Brit. J. Opht.* 37 pages : 282. 1953.

— Diabetic micro angiopathy. *Adv. Ophth.* 8-1-84. 1958.

— Diabetic retinopathy ; e new approach. *Lancet.* 24 octobre 1959.

— Communications personnelles. Sept. et déc. 1961.

8. AUVERT (Mme Jean). — De la rétinopathie diabétique. *Thèse Méd.* Paris. 1950.

9. BABEL (J). — La rétinopathie diabétique. *Médecine et Hygiène,* n° 510, 10 juillet 1961, pages 552-553.

10. BABEL et RILLIET. — La rétinopathie diabétique. *Ophtalmologica* Bâle. 1958.

11. BALLANTYNE A. J. — Retinal changes associated with diabetes and with hypertension. *Arch. Ophth.* 33 pages : 97. 1945.

12. BALLANTYNE et LOEWENSTEIN. — Disease of retina : Pathology of diabetic retinopathy. *Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom,* 63 pages ; 95. 1944.

13 BARNES R. H. — *Amer. J. Med. Sc.* 1950. 219. 368. — Capillary fragility studies in diabetes mellitus and use of rutin in Diabetic retinitis.

14. BECKER B. — Diabetic retinopathy. *Annals of. Int. Medicine,* 37 p : 273. 1952.

15. BECKER B., MAENGWYN-DAVIES G. D., ROSEN D et COLL. — *Diabetes* 1954. 3. 175. : The adrenal cortex and B Vitamins in diabetic retinopathy.

16. BEURET M. — Contribution à l'étude d'un traitement de la rétinopathie diabétique. — *Thèse* Genève. 1959.

17. BIETTI G. B. — Discussion sur l'exposé d'Amalric. — *Bull. Soc. Fr. Ophth.* p 427. 1961.

18. BONNET. — Sémiologie de la rétinite diabétique. *L'année Thér. en Ophth.* III. 1952.

19. BRUCKNER. — Expérience dans le traitement de la rétinopathie diabétique. — *Ophtalmologica* Bâle. Juillet 1958.

20. CALMETTES J. — Discussion du rapport d'Alaert et Slosse. *Soc. Belge d'Ophtalm.* 1957.

21. CALMETTES, DARNAUD et DEODATTI. — Considérations sur la rétinopathie diabétique. — *Bull. Soc. Fr. Opht.* 63-133. 1950.

22. CALMETTES, DEODATTI *et* AMALRIC. — Sur trois cas du syndrome de Mauriac. — *Soc. Ophtal. Midi.* Nice. 15 déc. 1951.

23. COMETTA et CUENDET. — Traitement de la rétinopathie diabétique par la vaso-rutine. *Soc. Fr. Opht.* 1949.

24. DARDENNE V. — Théarpeutique de la rétinopathie diabétique. — *Arzneimittel Forschung Aulendorf.* 9-11. p : 672. 1959.

25. DARNAUD, DENARD, MOREAU, VOISIN et COMBES. — Rétinopathie pré-diabétique. *Le Diabète,* n° 4, 1959, pages 142-143.

25*bis*. — DENARD. — Recherche de l'Hypercorticisme dans le diabète commun. — *Le Diabète,* n° 5, septembre-octobre 1957.

26. DEMAILLY. — La rétinopathie diabétique. *Gazetta Med. de Fran.* 1er juillet 1960.

27. DEODATTI. — Le traitement de la rétinopathie diabétique. *Année thérapetique en Ophtal.* t 11, p. 110.1951.

28. DESVIGNES, ADOUCHI. — Essai de traitement de la rétinite diabétique par l'hormone lipocaïque. *Soc. Fr. Opht.* Paris 17-11-1951.

29. DHERMY. — Contribution à l'étude pathogénique de la rétinite diabétique. — *Thèse Méd.* Paris 1941.

30. DRUAULT-TOUFESCO. — Influence du poids et de l'hygiène en général sur la rétinopathie diabétique et les états prédiabétiques. — *LXVIme Congrès de la Soc. Fran. d'Opht.* Paris, mai 1959. — *Presse Médicale,* n° 1 : 2 janv. 1960, page 20.

31. DUC L. — Contribution à l'étude du métabolisme hydrocarboné dans les affections mentales. — Diabète et psychose. — *Thèse. Méd.* Genève, 1951.

32. EHLERS H. — Ophtalmoscopical findings in proliferative diabetic retinopathy. — *Acta Opht.* T. 31. 1953.

33. ELLIS. — Regression of rubeosis iridis folloving cyclo-diathermy. *Am. J. Ophth.* 40, 253. 1955.

34. FANKHAUSER (S) et GOETZ (F). — The relationship between retinopathy and physiologic type in diabetes mellitus : prospective study. — *J. Lab. Clin. and Med.,* 56, n° 5, 1960, p. 811.

35. FARNARIER G. — Les rétinopathies diabétiques. — *Marseille Médical.* 1959. 89 (9) 457.

36. FERRET P. — Tentative de traitement du diabète et de la rétinopathie diabétique par le Dienoestrol. — *Sem. des Hôp. Thérap.* n° 6 p. 259. 1960.

37. FIELD, HALL, CONTRERAS, SWEET. — Hypophysical-stock section in teratment of advancing diabetic retinopathy. — Report of trois cases. — *New Engl. J. Med.* 264, page 689. Avril 1961.

38. FINLEY, WEAVER. — The use of heparin in treatment of diabetic retinopathy. — *Am. J. Ophth.* 50. p. 483. Sept. 1960.

39. FISCHER F. — New treatment of diabetic retinopathy therapie der gegenwart. — Berlin 95 - 8. p. 304-8. Aug. 1956.

40. FONTAINE M. — Les incidences oculaires du diabète sucré. — *Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu,* mai 1960. — *Gaz. Méd. de France,* n° 13, 1960, p. 1.578.

40*bis*. — FORGACS J. — La résorption spontanée et consécutive à la diathermo-coagulation superficielle de l'hemorragie expérimentale du corps vitré. — *Annales d'oculistique,* vol. 195, fasc. 8, p. 743. — Août 1962.

41. FRANÇOIS. — L'hérédité en ophtalmologie. — *Bull. Soc. Belge Ophth.* 1958, p. 640.

— La rubéose de l'iris. — *Ophtalmologica* 121. p. 313. 1951.

— A propos de la disparition spontanée du rubeosis iridis. *Bull. Soc. Belge Ophth.* n° 111, p. 318. 1955.

42. FRIEDENWALD J. S. — *Arch. of Ophth.* t. 37, p. 403. 1947. — Anew approach to some problems of retinal vascular disease. — *Am. J. Ophth.* 32. p. 487. 1949.

43. GOTO (Y). — Insulin reaction and diabetic retinopathy. — *Lancet,* n° 7114. Jan. 2., 1960, p. 61.

44. GOTO (Y) et FUGINO (K). — Insulin and diabetic retinopathy Endocrinol. — *Japonica* 6, n° 1, p. 9. 1959.

45. GREEN. — Bilateral adrenalectomy in malignant hypertension and diabetes. — *J. A. M. A.* 144. p. 439. 1950.

46. GULRING K. J. — Vitamin B12 and diabetic retinopathy. — *Lancet* n° 7080, p. 988. May 1959.

47. HARDING, JACKSON, JOHNSTON, KELLY. — The development of diabetic retinopathy, effects of duration and control of diabetes. — *Diabetes,* sept-oct. 1956. V1 5, n° 5, p. 397.

48. HERNBERG C. A. Af BJORKESTEN et VANNAS. — Hydrophysectomy in the treatment of retinopathy and nephropathy in severe juvenile diabetes. — *Acta Endocrinologica,* 31, fasc. 2, 1959, p. 241-260.

49. HERVOUET F. — Communications personnelles. Juillet-décembre 1961 à février-mars 1962.

50. HOVIG. — Hypophysectomy in diabetes mellitus with marked retinopathy. — *Tidsskrift for den norske laegeforening* (Oslo). 79 (11). 1 june 1951.

51. JAEGER. — Beitrag zur pathologie des augens. T 12, p. 33. 1956.

52. JOHNSON (J). — Diabetes, neurogenous deafness and retinal degeneration. — *Brit. Med. Journal,* n° 5252. Sept. 2, 1961, p. 646.

53. JOHNSSON (S). — Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus. Comparaison of the effects of 2 forms of treatment. — *Diabetes,* 9, n° 1, 1960, p. 1-8.

54. KEEN H. — Vitamin B12 and the course of diabetic retinopathy. — *Lancet,* n° 7078, avril, 25, 1959, p. 849-852.

55. KIMMESTIEL and PORTER W. B. — Intercapillary glomerulosclerosis. — *New England J. Med.* 238.

— P. 876-879, june 17 and 908-912 june 24, 1948.

56. KIMMESTIEL and WILSON C. — Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. — *Am. J. Path.* 12, p 83-98, jan. 1936.

57. LARSEN H. W. — *Acta Ophtal.* 1959. 37. 531. — X ray. therapy in proliferative diabetic retinopathy.

— *Acta Ophtal.* 1959. *Supplt.* 5 p. I-117. — Atlas of diabetic retinopathy. — A photographic study.

— Diabetic retinopathy : An Ophtalmoscopic study with a discussion of the morphologic changes and the pathogenetic factors in this disease. — *C. Hamburgers Bogtrikkeri A S Copenhagen.*

— *Communication personnelle.* Août 1961.

58. LEDERER, HOET et PABLEAU. — Rétinopathie diabétique et cortico surrénale. — Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, mai 1960. — *Gaz. Med. de France,* n° 13, 1960, page 1.581.

59. LEVRAT et PAUFIQUE. — Le signe du lacet dans la rétinite diabétique. — *Presse médicale,* 17 mai 1947, p. 325.

60. LUFT R. et IKKOS D. — Effect of human growth hormone in hypophysectomised diabetic subjects. — *Lancet,* T 1, p. 721, 1958.

61. MARTY F. — Le facteur lipocaïc : un adjuvant dans le traitement de la rétinopathie diabétique. — *Praxis* 44. 23. 521. 1955.

62. MATTHEWS. — Vascular disease in diabetes mellitus. — *Lancet* 2 : 573-75 (17). 1954.

63. MEYER-SCHWICKERATH G. — Communication personnelle. Avril 1961.

64. MICHAELSON. — Rétinal circulation. — *Ed. Ch. Thomas,* Springfield (Illinois).

65. MICHAUD P. — Le principe lipocaïc dans le traitement de la rétinite diabétique. — *Thèse Bordeaux,* 1952.

66. MUSSIO, FOURNIE, CONTI, CARRIGUIRY et VANRELI. — Action thérapeutique des extraits hypophysaires dans diverses affections oculaires. — *Arch. d'Ophth.* t. 10, n° 4, p. 451, juillet 1950.

67. NETTLESHIP E. — *Tr. Ophth. So. U.* Kingdom 8 159-161. 1888. Cité d'après POPE.

68. NORKOV K. — Treatment of diabetic retinopathy with nortestoterone phenyl proprionate (Durabolin). — *Acta Opht.* 39. 18-26. 1961.

69. ONFRAY. — *Annales d'oculistique.* 1918, t. 155, p. 533.

70. OOSTERHUIS J. A. — *Retinopathia diabetica, Saland, Deventer,* 202 p. 1960.

71. OTTO J. — Therapy of retinopathia diabetica with fructose — *Klinische Monatblaetter fur Augen heilkunde* (Stutgart). Germ. 137, p. 176-93. 1960.

72. PECK et MANN. — Effets du méthyl chalcone hesperidine (Vit P) sur la rétinite diabétique. — *Ann. J. Méd.,* 217, p. 277, mars 1939.

73. PERROT M. L. — Essai de traitement de la rétinite diabétique par la prednisolone en injection retro-bulbaire. — *Thèse Paris,* 440, 1960.

74. POPE Ch. H. — Retinal capillary micro aneurysm. A concept of pathegenesis. — *Diabetes.* Vol 9, n° 1, janv-fév. 1960.

75. POULSEN (J. E.) et MARSEN (H. W.). — Variations of the intraoculer tension as a pathogenic factor in diabetic retinopathy. — *IV*me *Congrès de la Fédér. Intern. du Diabète,* Genève 1961. (Résumé des communications, pages 62-63).

76. PRUNIER P. — Les troubles du métabolisme lipidique au cours du diabète sucré. — *Gazette Méd. de France,* t III, 1961.

77. RANKE (E. J.). — Diabetic retinopathy and the pituirary. — *A. M. A. Arch. Ophth.* 62, nov. 1959, p. 859-863.
— *J. A. M. A.,* 172, n° 8, féb. 1960, p. 874.

78. RENARD (G) et DHERMY. — Considérations sur la pathogénie de la rétinite diabétique. — *Arch. d'Opht.* tome 10, n° 2, 1950.

79. ROBERTS (H. J.). — Diabetic retinopathy. — *J. A. M. A.* 175, n° 2, jan. 14, 1961, p. 161.

80. ROOT (H. F.), MIRSKY (S) et DITZEL (J). — Proliferative retinopathy in diabetes mellitus.

— Review of eight hundred fortyseven cases. — *J. A. M. A.*, 169, n° 9, feb. 28, 1959, p. 903-909.

81. SASKIN, WALDMAN et PELNER. — Diabetic retinopaty a new apporoach therapy with a stéroïd hormone testoterone proprionate. — *Am. J. Ophth.* 34-613, 1951.

82. SENDRAL et BAZEX. — Rôle de l'insuffisance lipocaïque dans le diabète juvénile. — *Sem. des Hôpitaux de Paris*, 17, p. 830, 1949.

— Rôle de l'insuffisance lipocaïque dans le diabète juvénile. — *Sem. des Hôpit. de Paris*, 17, p. 730, 1949.

83. THIEL (Von R.). — Retinopathia diabetica Dtsch. Med. Wschr. 48 Jg. Kongreb der internationalen diabetes. Dusserderf 23 Juli 1958.

84. TOUSSAINT (Daniel). — Bull. Soc. Belge Opht. 123-530, 1959.. — Etude histologique sur coupes sériées de 130 rétines diabétiques mises à plat (méthode personnelle).

85. TOUSSAINT, KUWABARA, COGAN. — Retinal vascular patterns. *Arch. of Ophth.* vol. 65, «° 4, avril 1961.

86. TOUSSAINT D. DAVID, COGAN, KUWABARA. — Extra vascular lesions of diabetic Retinopathy. *Arch. of Ophth.*, vol. n° 1, p. 67, janvier 1962.

87. VALK (M. L.). — Influence favorable du phénylpropionate de 19-norandrosténolone sur la rétinopathie diabétique. *Bull. et Mém. de la Soc. d'Ophtal.* 1959, p. 596-608.

88. VAN ECK (W. F.). — The effect of a low fat diet on the serum lipids in diabetes and its signifiance in diabetic retinopathy. *Amer. J. of Med.* 27 ; août 1959, p. 196-211.

89. VOLHARDT, cité d'après DHERMY. — Zt. fur die Gest Opht. t. 5, p. 470, 1921.

90. WAGENER H. P. — Retinopathy in diabetes melbitus Proc *Am. diab. Ass.* 5, 209-1945. — Retinal micro aneurysm. *Am. J. Med. Sci.* p. 205-220, 1952.

91. WINTER F. C. — Diabetic retinopathy. Degenerative vascular complications of diabetes and discussion of clinical aspects of the disease. *J. A. M. A.* 174, n° 2, sept. 10 1960, p. 143-146..

92. WOLTER J. R. — Diabetic retinopathy. *Am. J. Ophth.* 5, 11 mai 1961.

— Diabetic capillary micro-aneurysm. *Arch. of Ophth.* 63, june 1961, p. 847. *J. A. M. A.* 176 n° 12, june 24 1961, p. 181.

93. YAMASHITA T. and BECKER *B.* — The basement membrane in the human diabetic eye. *Diabetes* may-june vol. 10, n° 3, 1961.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER :

Histopathologie de la Rétinopathie Diabétique 3

CHAPITRE II :

Etude Clinique et Evolutive 16

CHAPITRE III :

Les Thérapeutiques en fonction des hypothèses pathogéniques 29

1°) Equilibre et contrôle du diabète. — Rôle de l'Insuline et des Sulfamides hypoglycémiants. 30

2°) Utilisation de sucres susceptibles d'être métabolisés en dehors de l'Insuline 35

3°) Les Vitamines 36

4°) Action sur les Métabolismes lipidique et protidique 38

5°) Les facteurs endocriniens 41

6°) Anabolisants protidiques 46

7°) Traitements locaux et autres thérapeutiques. 48

CHAPITRE IV :

Essai de traitement de la Rétinopathie Diabétique par Diathermie Transclérale 53

PERSPECTIVES 64

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE 73